



**KADAR ESTRADIOL SERUM PADA WANITA MENOPAUSE
DENGAN DAN TANPA SINDROMA VASOMOTOR**

WAHDI

TESIS

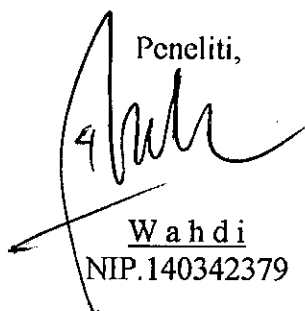
**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. KARIADI
SEMARANG
2003**

UPT-PUSTAK-UNDIP

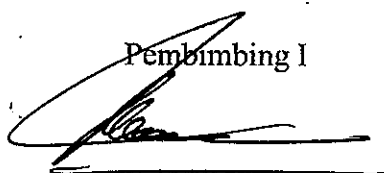
HALAMAN PENGESAHAN

Judul Penelitian : KADAR ESTRADIOL SERUM PADA WANITA
MENOPAUSE DENGAN DAN TANPA SINDROMA
VASOMOTOR.
Ruang lingkup : Obstetri dan Ginekologi
Nama Peneliti : W a h d i
NIM : G3D098033
NIP : 140342379
Pangkat /golongan : Penata Muda Tk. I / IIIb
Bagian : Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP Semarang
Pembimbing I : Prof. dr. Noor Pramono, MMed.Sc, SpOG-KFER
Pembimbing II : dr. Syarief Thaufiq Hidayat , SpOG

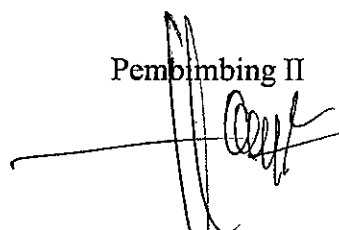
Semarang, 11 April 2003

Peneliti,

W a h d i
NIP.140342379

Disetujui oleh :

Pembimbing I


Prof. dr. Noor Pramono, MMed.Sc, SpOG-KFER
NIP. 130345800

Pembimbing II


dr. Syarief Thaufiq Hidayat, SpOG
NIP. 140255451

Penelitian ini dilakukan di Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP DR. Kariadi
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Dokter Spesialis Obstetri Ginekologi

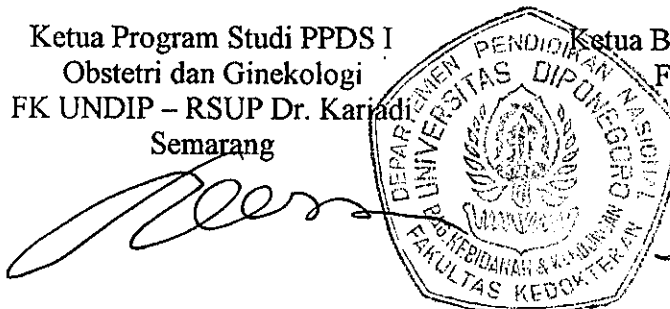
UPT-PUSTAK-UNDIP	
No. Daft:	1930/T/FK/C1
Tgl.	15/8 03

HASIL PENELITIAN INI MERUPAKAN MILIK

Bagian – SMF Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi

Telah diajukan dan disetujui
Semarang, 11 April 2003

Ketua Program Studi PPDS I
Obstetri dan Ginekologi
FK UNDIP – RSUP Dr. Kariadi
Semarang



dr. Suprijono Kartodarsono, SpOG- KONK
NIP. 140090806

Ketua Bagian – SMF Obstetri dan Ginekologi
FK UNDIP – RSUP Dr. Kariadi
Semarang

Prof. dr. Noor Pramono, MMed.Sc, SpOG-KFER
NIP. 130345800

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, segala puji kehadiran Allah SWT hanya karena rahmat dan berkahNya tesis dengan judul “ Kadar Estradiol Serum pada Wanita Menopause dengan dan tanpa Sindroma Vasomotor “ dapat saya selesaikan. Tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Obstetri dan Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang untuk mendapatkan gelar Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi.

Dari sanubari saya yang terdalam dengan ketulusan hati dan rasa hormat, saya mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah secara langsung maupun tak langsung membantu dan membimbing saya selama mengikuti pendidikan dan juga selama saya melaksanakan dan menyelesaikan tesis ini, khususnya saya tujukan kepada :

1. Prof. dr. Noor. Pramono, MMed.Sc, SpOG-KFER selaku Ketua Bagian / Kepala SMF Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP / RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah memberikan kesempatan dan membimbing saya selama mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Obstetri dan Ginekologi dan selaku Pembimbing I yang selama ini dengan penuh kesabaran dan ketekunan telah membimbing dan mengarahkan saya hingga selesainya tesis ini.
2. dr. Suprijono Kartodarsono, SpOG-KOnk selaku Ketua Program Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP Semarang yang selalu membimbing dan mengarahkan saya agar dapat meningkatkan pengetahuan dan keterampilan dalam bidang Obstetri dan Ginekologi .
3. dr. Syarief Thaufiq Hidayat, SpOG selaku pembimbing II yang selama ini dengan penuh kesabaran dan ketekunan telah membimbing dan mengarahkan saya hingga selesainya tesis ini.
4. Para Guru dan Gurubesar di Bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP Semarang yang dengan kearifan, kesabaran, dan ketekunannya telah memberi kesempatan, bimbingan, arahan kepada saya selama mengikuti pendidikan.
5. dr. Tjahjati DM, SpPK beserta staf Laboratorium GAKI FK UNDIP Semarang yang telah membantu dalam pemeriksaan laboratorium kadar estradiol serum pada penelitian ini.

6. Sejawat Residen Bagian Obstetri dan Ginekologi, Bidan, dan Paramedis RSUP Dr. Kariadi Semarang yang telah membantu dan memberikan kerjasama yang baik selama saya mengikuti pendidikan.

Tesis ini saya persembahkan dengan harapan dapat menjadi kebanggaan dan kebahagiaan untuk kedua orang tua saya Ayahanda H.Siradjuddin Djahidin dan Ibunda Hj.Rosmala Dewi serta kedua mertua saya H.Muslich Buchori dan Hj.Ira Choiriyah, istri dan anak-anak saya dr Silfia Naharani, Eldesta Nisa Nabila dan Falahdhila Rebica Kirana serta semua keluarga besar yang dengan segala kasih sayang serta cintanya selalu mendoakan dan mendukung saya.

Akhir kata, saya harapkan kiranya tesis ini dapat menjadi sumbangan dalam pengembangan ilmu, khususnya Bidang Obstetri dan Ginekologi serta dapat memberikan manfaat kepada masyarakat luas. Untuk itu saran dan kritik kiranya dapat disampaikan untuk kesempurnaan tesis ini.

Semarang, 11 April 2003

W a h d i

ABSTRAK

Estradiol mempunyai potensi estrogenik yang paling kuat dan merupakan bagian terbesar dari estrogen. Pada saat memasuki menopause terjadi penurunan konsentrasi rata-rata estradiol serum. Penurunan kadar estradiol serum ini dapat menimbulkan berbagai keluhan masa menopause, dimana keluhan sindroma vasomotor merupakan tanda dini dari kekurangan estrogen yang sering dikeluhkan.

Tujuan : Mengetahui kadar estradiol serum pada wanita menopause dengan dan tanpa sindroma vasomotor.

Metode : Penelitian secara *cross sectional* prospektif. Data dianalisis secara deskriptif – analitik.

Pelaksanaan penelitian : Subyek adalah 30 wanita menopause dengan sindroma vasomotor dan 30 wanita menopause tanpa sindroma vasomotor. Penelitian dilaksanakan di Bagian-SMF Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP-RSUP Dr. Kariadi Semarang dan Laboratorium GAKI FK UNDIP Semarang, Agustus 2002 sampai November 2002.

Hasil : Didapatkan rerata dan simpang baku kadar estradiol serum pada seluruh subyek 9,557 (8,536) pg/ml. Pada wanita menopause dengan sindroma vasomotor kadar estradiol serum lebih rendah yaitu 4,953 (2,442) pg/ml dibanding wanita menopause tanpa sindroma vasomotor yaitu 14,160 (9,922) pg/ml, secara statistik menunjukan perbedaan yang bermakna ($p < 0,01$). Rerata usia menopause 49 (2,82) tahun dengan lama menopause 18,85 (4,35) bulan. Pada wanita menopause dengan habitus gemuk memiliki kadar estradiol serum yang lebih tinggi ($p < 0,01$) dan sedikit mengalami keluhan sindroma vasomotor ($p = 0,01$). Wanita yang mengalami menopause lebih lama mempunyai kadar estradiol serum lebih rendah ($p = 0,028$). Banyak keringat merupakan keluhan yang terbanyak yang menyertai gejala panas.

Simpulan : Kadar estradiol serum pada wanita menopause dengan sindroma vasomotor lebih rendah dibanding wanita menopause tanpa sindroma vasomotor.

Kata kunci : Kadar estradiol serum, menopause, sindroma vasomotor.

DAFTAR ISI

Halaman judul.....	i
Halaman pengesahan.....	ii
Kata pengantar.....	iv
Abstrak.....	vi
Daftar isi.....	vii
Daftar tabel.....	ix
Daftar gambar.....	x
 BAB I. PENDAHULUAN	
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Permasalahan.....	4
1.3 Keaslian penelitian.....	4
1.4 Tujuan penelitian.....	5
1.5 Manfaat penelitian.....	5
 BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Menopause.....	6
2.1.1 Definisi menopause.....	6
2.1.2 Faktor yang mempengaruhi usia menopause.....	7
2.1.3 Etiologi.....	8
2.1.4 Patofisiologi.....	9
2.1.4.1 Perubahan ovarium pada menopause.....	9
2.1.4.2 Perubahan keseimbangan hipotalamus – hipofisis dan ovarium pada menopause.....	11
2.1.5 Diagnosis.....	14
2.2 Hubungan penurunan kadar estrogen dengan menopause.....	14
2.3 Manifestasi klinis sindroma defisiensi estrogen.....	15
2.4 Sindroma vasomotor.....	17
2.4.1 Hubungan kadar estradiol serum dengan sindroma Vasomotor.....	17
2.4.2 Manifestasi dan etiologi sindroma vasomotor.....	18
2.4.3 Angka kejadian.....	21
2.4.4 Faktor yang mempengaruhi keluhan sindroma vasomotor.....	22
2.5 Kerangka teori.....	25
2.6 Kerangka konsep.....	26
 BAB III. HIPOTESIS.....	 27
 BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN.....	 28
4.1 Rancangan penelitian.....	28
4.2 Tempat penelitian.....	28
4.3 Waktu penelitian.....	28

4.4 Subyek penelitian.....	28
4.5 Syarat penerimaan sampel.....	28
4.6 Syarat penolakan sampel.....	29
4.7 Besar sampel.....	29
4.8 Proses penelitian.....	30
4.9 Variabel penelitian.....	31
4.10 Pengolahan data.....	31
4.11 Batasan operasional.....	32
4.12 Etika penelitian.....	34
4.13 Alur penelitian.....	34
BAB V. HASIL PENELITIAN dan PEMBAHASAN.....	35
5.1 Hasil penelitian.....	35
5.1.1 Karakteristik subyek.....	35
5.1.2 Kadar estradiol serum.....	37
5.1.3 Hubungan karakteristik dengan kadar estradiol serum....	37
5.1.4 Pola hidup.....	39
5.1.5 Sindroma vasomotor.....	39
5.1.6 Kadar estradiol serum berdasarkan lama keluhan.....	40
5.2 Pembahasan.....	41
BAB VI. SIMPULAN.....	46
BAB VII. SARAN.....	47
DAFTAR PUSTAKA.....	48
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik wanita menopause dengan dan tanpa sindroma vasomotor	36
Tabel 2. Kadar estradiol serum pada wanita menopause dengan dan tanpa sindroma vasomotor.....	37
Tabel 3. Hubungan karakteristik wanita menopause dengan kadar estradiol serum	38
Tabel 4. Pola hidup wanita menopause dengan dan tanpa sindroma vasomotor...	39
Tabel 5. Sebaran keluhan sindroma vasomotor (yang menyertai gejala panas)..	40
Tabel 6. Kadar estradiol serum berdasarkan lama keluhan sindroma vasomotor...	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Skema periode reproduktif ke nonreproduktif.....	7
Gambar 2. Hubungan hipotalamus – hipofisis dan ovarium pada masa Klimakterium.....	12
Gambar 3. Perubahan kadar hormon pada masa klimakterium.....	13
Gambar 4. Gejala – gejala dan gangguan pada masa perimenopause. Mulai fase laten dan manifestasi.....	16
Gambar 5. Sebaran lama keluhan sindroma vasomotor.....	40

BAB I.

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Salah satu keberhasilan pembangunan di bidang kesehatan tercermin pada usia harapan hidup wanita Indonesia. Seiring dengan meningkatnya harapan hidup wanita Indonesia, meningkat pula jumlah wanita usia tua dan menopause^{1, 2}.

Pada awal pelita I usia harapan hidup wanita Indonesia hanya 48,05 tahun, tahun 1980 menjadi 50,9 tahun, 1985 menjadi 61,7 tahun, 1995 menjadi 66,7 tahun, tahun 2000 menjadi 70 tahun, dan diperkirakan pada tahun 2010 usia harapan hidup wanita Indonesia akan mencapai lebih dari 70 tahun².

Pada tahun 2000 diperkirakan wanita usia 50 tahun ke atas berjumlah 15,5 juta orang, dan pada tahun 2025 jumlah wanita menopause diperkirakan akan mencapai 35 juta. Dengan usia menopause yang berkisar antara 45 – 55 tahun (rata-rata 51 tahun) dan usia harapan hidup wanita yang diperkirakan mencapai 70 tahun, maka banyak wanita yang melampaui masa 20 – 25 tahun atau $\frac{1}{3}$ kehidupannya setelah menopause dan hal ini memerlukan perhatian khusus¹⁻³.

Peningkatan jumlah wanita usia tua ini tentunya akan menimbulkan problema tersendiri, yaitu dengan munculnya keluhan-keluhan pada masa menopause. Walaupun tidak menyebabkan kematian, namun menimbulkan rasa tidak nyaman dan kadang-kadang menyebabkan gangguan dalam pekerjaan sehari-hari yang pada akhirnya akan menurunkan kualitas hidup. Padahal pada kurun waktu usia 40 – 65 tahun banyak wanita yang mencapai puncak karirnya¹⁻³.

Pada masa menopause ini, kapasitas reproduksi seorang wanita terhenti. Terjadi penurunan fungsi ovarium dimana produksi hormon estrogen menurun. Terjadilah sejumlah perubahan fisiologik yang mengakibatkan penurunan berbagai fungsi alat tubuh⁴.

Estradiol adalah bagian dari hormon estrogen selain dari estron dan estriol yang merupakan jenis terpenting dimana mempunyai estrogenik yang paling kuat dan merupakan bagian terbesar dari estrogen⁵⁻⁷.

Pada wanita menopause ovarium sedikit sekali memproduksi estrogen. Sumber utama estrogen pada masa menopause adalah endogen adrenal, terutama androstenendion yang mengalami aromatisasi oleh jaringan perifer menjadi estron yang kemudian dikonversi menjadi estradiol^{5, 8-10}.

Pada wanita menopause konsentrasi rata-rata estradiol serum mencapai 10 - 20 pg/ml, dimana dengan penurunan kadar estradiol ini dapat menimbulkan keluhan, salah satunya adalah sindroma vasomotor yang merupakan tanda dini dari defisiensi estrogen^{10,11}.

Keluhan sindroma vasomotor adalah yang paling sering dirasakan pada wanita perimenopause (50 - 75 %)². Beberapa peneliti diluar negeri melaporkan 58 % wanita merasakan keluhan sindroma vasomotor sekitar 2 tahun sebelum menstruasi terakhir¹², sedangkan di Amerika Serikat dilaporkan 40% - 58% mengalami gejala panas 2 tahun setelah menstruasi terakhir¹³.

Keluhan sindroma vasomotor pada masing - masing individu berbeda sesuai dengan cepatnya penurunan nilai kadar estrogen, dan gejala panas merupakan keluhan yang paling menonjol^{8,14}.

Dari penelitian dilaporkan tentang munculnya gejala panas pada penderita *disgenesis gonad* yang diberikan estrogen kemudian dihentikan secara mendadak, atau pada penderita pasca *bilateral salpingo-oophorectomy (BSO)*¹⁵, dimana dengan terapi estrogen pada wanita menopause fisiologis ataupun penderita pasca *BSO* akan mengurangi keluhan sindroma vasomotor^{13,16-19}.

Keluhan sindroma vasomotor ini bervariasi pada populasi yang berbeda bergantung pada geografi, tingkat perkembangan suatu negara, karakteristik biologi dan perilaku^{20,21}, dari yang paling terendah yaitu pada wanita Mayan (0-10%) sampai yang tertinggi yaitu pada wanita Belanda (80%)²².

Sindroma vasomotor pada wanita di pedesaan jarang dikeluhkan, sedangkan wanita di perkotaan banyak yang mengeluhkannya. Hal ini mungkin karena wanita di perkotaan sudah mendapat penyuluhan tentang keluhan pada masa menopause^{2,23}.

Gejala / keluhan yang umumnya muncul pada wanita menopause akibat berkurangnya hormon estrogen disebut sebagai sindroma kekurangan estrogen yang meliputi gejala / keluhan jangka pendek dan jangka panjang^{2,24}.

Walaupun menopause merupakan peristiwa alamiah, tetapi penerimaannya berbeda - beda diantara para wanita, oleh karena itu alangkah baiknya masalah menopause ini diketahui secara jelas oleh setiap wanita. Bahkan perlu diperhatikan lebih khusus, karena dapat menimbulkan berbagai macam penyakit^{4,9}.

Berdasarkan latar belakang permasalahan adanya penurunan kadar estrogen oleh karena penurunan fungsi ovarium pada wanita menopause yang dapat menyebabkan keluhan dini berupa sindroma vasomotor, kiranya perlu

dilakukan penelitian, sehingga nantinya dapat dilakukan penanganan secara dini terhadap wanita menopause dengan keluhan sindroma vasomotor dalam rangka meningkatkan kualitas hidup wanita Indonesia.

1.2 Permasalahan

Berapa kadar estradiol serum pada wanita menopause dengan sindroma vasomotor dan tanpa sindroma vasomotor ?

1.3 Keaslian penelitian

Di RSUP. Dr. Kariadi belum ada penelitian tentang “Kadar Estradiol Serum pada Wanita Menopause dengan dan tanpa Sindroma Vasomotor”.

Di RSUPN. Dr. Cipto Mangunkusumo (1981) telah dilakukan penelitian tentang “ Penelitian Sindroma Klimakterium “ dimana dijumpai keluhan terbanyak adalah gejala panas 93,4%⁴.

Di RS dr. Hasan Sadikin Bandung (1999) pada penelitian *survei cross sectional* dengan pola sampling tahapan ganda terhadap 198 wanita usia 45 – 55 tahun dilaporkan keluhan vasomotor dialami oleh 88,3% wanita menopause, dimana karakteristik, riwayat reproduksi serta pola hidup mempengaruhi kejadian sindroma vasomotor pada wanita menopause²⁵.

Di RSUD. Pirngadi Medan (2000) dilaporkan terdapat hubungan yang bermakna antara kadar FSH serum dengan keluhan vasomotor, dan dilaporkan gejala panas 63,64 %, gejala panas dan berkeringat 6,06 %, tanpa keluhan vasomotor 36,36%²⁶.

Beberapa peneliti di luar negeri telah meneliti adanya hubungan antara status estrogen dan keluhan sindroma vasomotor^{16,18,27,28}.

Dalam suatu pembicaraan mengenai suasana hati (*mood*) dan menopause dikatakan adanya hubungan penurunan kadar estrogen dengan kejadian gangguan cemas, afektif dan depresi (*affective symptoms*)²⁹.

Di Federal University of Sao Paolo, Brasil (1999 – 2000); dalam suatu penelitian tentang manfaat pemberian Soy-Isoflavon 100 mg selama empat bulan efektif mengurangi keluhan vasomotor (gejolak panas), dimana dengan pemberian bahan ini kadar estrogen meningkat³⁰.

1.4 Tujuan penelitian

Tujuan umum

Mengetahui kadar estradiol serum pada wanita menopause dengan sindroma vasomotor dan tanpa sindroma vasomotor.

Tujuan khusus

Mengetahui karakteristik (usia menopause, usia menars, lama menopause, status pernikahan, pendidikan, pekerjaan, habitus, paritas) dan pola hidup yang bersifat umum (konsumsi makanan, merokok, minum alkohol, tidur dan istirahat) pada wanita menopause dengan dan tanpa sindroma vasomotor.

1.5 Manfaat Penelitian

Diharapkan hasil penelitian ini dapat memberikan gambaran secara umum tentang kadar estradiol serum pada wanita menopause dengan dan tanpa sindroma vasomotor, sehingga dapat digunakan sebagai data dasar untuk penelitian - penelitian lebih lanjut pada wanita menopause dalam rangka meningkatkan kualitas hidup wanita Indonesia.

BAB II.

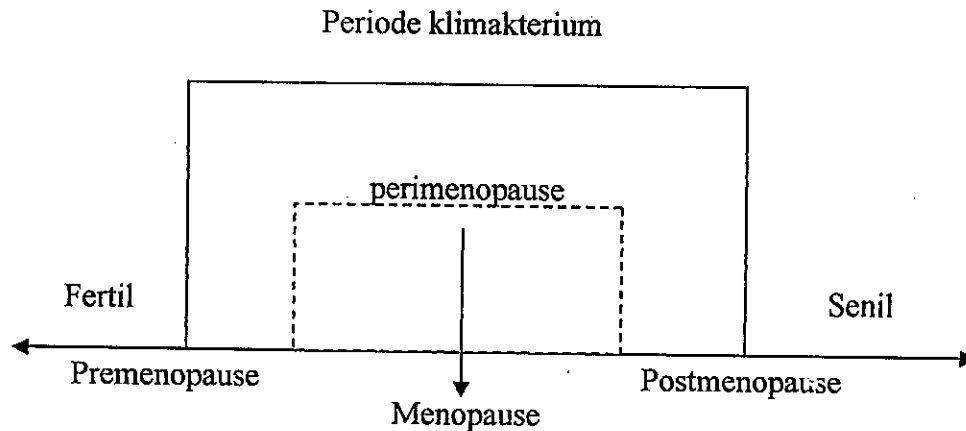
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Menopause

2.1.1 Definisi menopause

Istilah *menopause* sesuai dengan rekomendasi WHO tahun 1981 dan diperbaharui kembali oleh *Technical Working Party WHO* tahun 1984 didefinisikan, sebagai : *Penghentian permanen siklus haid pada wanita yang disebabkan oleh pengurangan aktivitas folikel ovarium. Diagnosa ini dibuat berdasarkan pemantauan, biasanya paling sedikit didapatkan amenorea 12 bulan berturut-turut dan tidak terdapat penyebab lainnya, patologis atau psikologis*³¹.

Menopause adalah berhentinya menstruasi yang menetap yang disebabkan karena berhentinya fungsi ovarium, dimulai dengan adanya tanpa perdarahan pervaginam paling sedikit 12 bulan. Perimenopause adalah periode dimana keluhan menopause memuncak dengan rentangan 1 – 2 tahun sebelum dan 1 – 2 tahun sesudah menopause. Periode ini ditandai dengan siklus menstruasi yang tidak teratur, siklus dapat menjadi pendek atau panjang atau lebih panjang serta lama perdarahan haid juga berubah. Perubahan ini tidak berlangsung secara tiba – tiba, tetapi melalui suatu proses yang lambat. Klimakterium adalah masa peralihan yang dilalui seorang wanita dari periode reproduksi ke periode nonreproduksi. Tanda dan gejala / keluhan yang kemudian timbul sebagai akibat dari masa peralihan ini disebut tanda / gejala menopause. Periode ini dapat berlangsung antara 5 – 10 tahun sekitar menopause (5 tahun sebelum dan sesudah menopause). Setelah periode klimakterium akan sampai pada periode pasca menopause yang dilanjutkan periode senil^{2,3,13}.



Gambar 1 : Skema periode reproduktif ke nonreproduktif²

Secara hormonal, menopause ditandai dengan menurunnya kadar estrogen darah dan mulai meningkatnya kadar gonadotropin. Pada masa premenopause LH naik lebih tinggi dari FSH, sedangkan pada masa postmenopause kenaikan FSH naik lebih tinggi dari LH^{5,32}.

2.1.2 Faktor yang mempengaruhi usia menopause

Usia rata-rata menopause berbeda-beda, bergantung pada geografi, tingkat perkembangan suatu negara dan berbagai karakteristik biologi maupun perilaku populasi²⁰⁻²³. Usia menopause maternal dini, paritas dan tingkat sosial rendah, mengkonsumsi alkohol, merokok serta keadaan gizi kurang ataupun akibat beberapa penyakit (anemia dan tuberkulosis) akan mengalami penghentian haid (menopause) lebih dini^{21,33,34}. Sebaliknya paritas tinggi akan menyebabkan wanita mengalami menopause lebih lambat³³. Pendidikan dan penghasilan yang rendah telah dihubungkan dengan lebih cepatnya usia menopause. Wanita perokok akan mengalami menopause lebih awal 1,5 – 2 tahun^{11,21,24}.

Usia menopause rupanya ada hubungan dengan usia menars. Makin dini usia menars makin lambat menopause terjadi, sebaliknya makin lambat usia menars makin cepat menopause terjadi. Pada abad ini umumnya nampak bahwa usia menars makin dini timbul dan usia menopause makin lambat terjadi sehingga masa reproduksi semakin panjang³⁵.

Berbagai penelitian yang telah dilakukan, dilaporkan bahwa usia menopause berkisar antara 45 – 55 dengan usia rata-rata 51 tahun¹⁻³. Usia menopause terbanyak pada wanita di negara-negara maju adalah 50 – 51 tahun. Sedang pada wanita di negara-negara yang sedang berkembang 4 tahun lebih cepat, hanya 8% wanita akan mengalami menopause sebelum usia 40 tahun¹⁴.

Dengan bertambahnya usia, kepekaan folikel untuk matang atas pengaruh gonadotropin mulai menurun, sehingga makin lama makin sedikit estrogen diproduksi yang akibatnya dapat dilihat dengan adanya perubahan siklus mensis. Penurunan terus terjadi dan akhirnya sampai pada titik dimana estrogen tak cukup lagi untuk menyebabkan mensis. Titik ini disebut menopause⁹.

2.1.3 Etiologi

Menurut etiologinya, menopause dapat diklasifikasikan menjadi menopause fisiologis dan buatan. Adapun *menopause fisiologis* adalah yang sifatnya alamiah, akibat berkurangnya pengaruh hormon ovarium. Sedangkan *menopause buatan* terjadi oleh karena terhentinya secara permanen fungsi ovarium setelah pengangkatan kedua ovarium, kemoterapi, radioterapi, dan penggunaan berbagai obat-obatan lain^{8,11,36}.

Selain menopause fisiologis dan buatan, dikenal pula istilah *menopause prematur* (dini), dimana terjadi kegagalan ovarium pada seorang wanita sebelum usia 40 tahun^{14,37}.

2.1.4 Patofisiologi

2.1.4.1 Perubahan ovarium pada masa menopause

Sebelum seorang wanita mengalami menopause, telah terjadi perubahan anatomis pada ovarium sebagai akibat proses penuaan yang selektif berupa sklerosis vaskuler, pengurangan jumlah folikel primordial, serta penurunan aktivitas sintesa hormon steroid^{4,37}. Penurunan kadar hormon estrogen akan berlangsung mulai awal masa klimakterium dan semakin menurun pada menopause, serta mencapai kadar terendah pada saat pascamenopause. Penurunan ini menyebabkan berkurangnya reaksi umpan balik negatif terhadap hipotalamus, yang pada gilirannya menyebabkan peningkatan produksi gonadotropin, sehingga mengakibatkan pola hormonal wanita klimakterium menjadi hipergonadotropin — hipogonadisme. Dengan menurunnya kadar estrogen di dalam tubuh, maka semua fungsi fisiologis hormon tersebut akan menjadi terganggu. Perubahan fisiologis sindroma kekurangan estrogen akan menampilkan gambaran klinis berupa gangguan neurovegetatif, gangguan psikis, gangguan somatik dan gangguan siklus haid^{4,37}.

Menopause merupakan manifestasi dari proses yang berhubungan dengan menurunnya fungsi ovarium. Biasanya mulai kira-kira 5 tahun sebelum seorang wanita mengalami menstruasinya yang terakhir, dimana kedua ovarium tidak berfungsi lagi akibat kehabisan folikel primordial. Mula-mula hal ini ditandai dengan anovulasi yang semakin sering dengan peningkatan sekresi gonadotropin

yang terjadi agar tercipta keseimbangan hormonal dalam tubuh. Meskipun demikian, produksi hormon estrogen semakin berkurang. Biasanya menurunnya kadar estrogen disertai gejala panas, berkeringat banyak pada malam hari, keringnya epitel vagina dan depresi^{9,11,15,24}.

Usia menopause ditentukan oleh jumlah folikel yang terdapat dalam ovarium. Saat fetus berusia 20 minggu diperkirakan ovarium mengandung 7 juta folikel. Jumlah folikel akan mencapai puncaknya setelah fetus berusia 7 bulan, kemudian berangsur-angsur menurun sehingga pada waktu seorang bayi dilahirkan jumlah folikelnya tinggal lebih kurang 2.000.000. Seiring dengan peningkatan usia terjadi pengurangan jumlah folikel dan pada usia menars tinggal 300.000. Penurunan ini berlangsung terus-menerus secara linier sampai usia 40 tahun. Usia 40 – 45 tahun rata-rata jumlah folikel primordial menurun hingga 8300. Hal ini selain disebabkan adanya ovulasi pada setiap haid juga karena atresia, yaitu terhentinya proses pertumbuhan folikel primordial. Hampir semua folikel primordial hilang melalui proses atresia, dimana hanya 400 – 500 yang terbukti berovulasi^{15,24}.

Proses-proses ini terjadi terus-menerus selama kehidupan si wanita, sehingga pada usia sekitar 50 tahun (49 – 51 tahun) ovarium menjadi sangat lelah. Selanjutnya terjadi penurunan yang tajam dari jumlah folikel. Setelah menopause praktis tidak ada lagi folikel yang tertinggal³⁷.

Dengan demikian siklus ovarium yang terdiri atas pertumbuhan folikel ovulasi dan pembentukan korpus luteum lambat laun terhenti. Pada fase premenopause, siklus haid menjadi anovulasi, folikel primer tidak dapat matang secara baik disamping itu terjadi peninggian kadar hormon gonadotropin^{9,35,37}.

Keadaan diatas mengakibatkan metabolisme dan proses pertumbuhan zat pada ovarium menurun serta jaringan ikat makin meningkat. oleh karena itu ovarium mengalami atrofi, lebih keras, tidak ada korpus luteum dan penebalan albuginea. Semua proses ini terangsang secara genetik. Mencapai usia menopause berat ovarium tinggal $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{3}$ dari berat sebelum menopause³⁷.

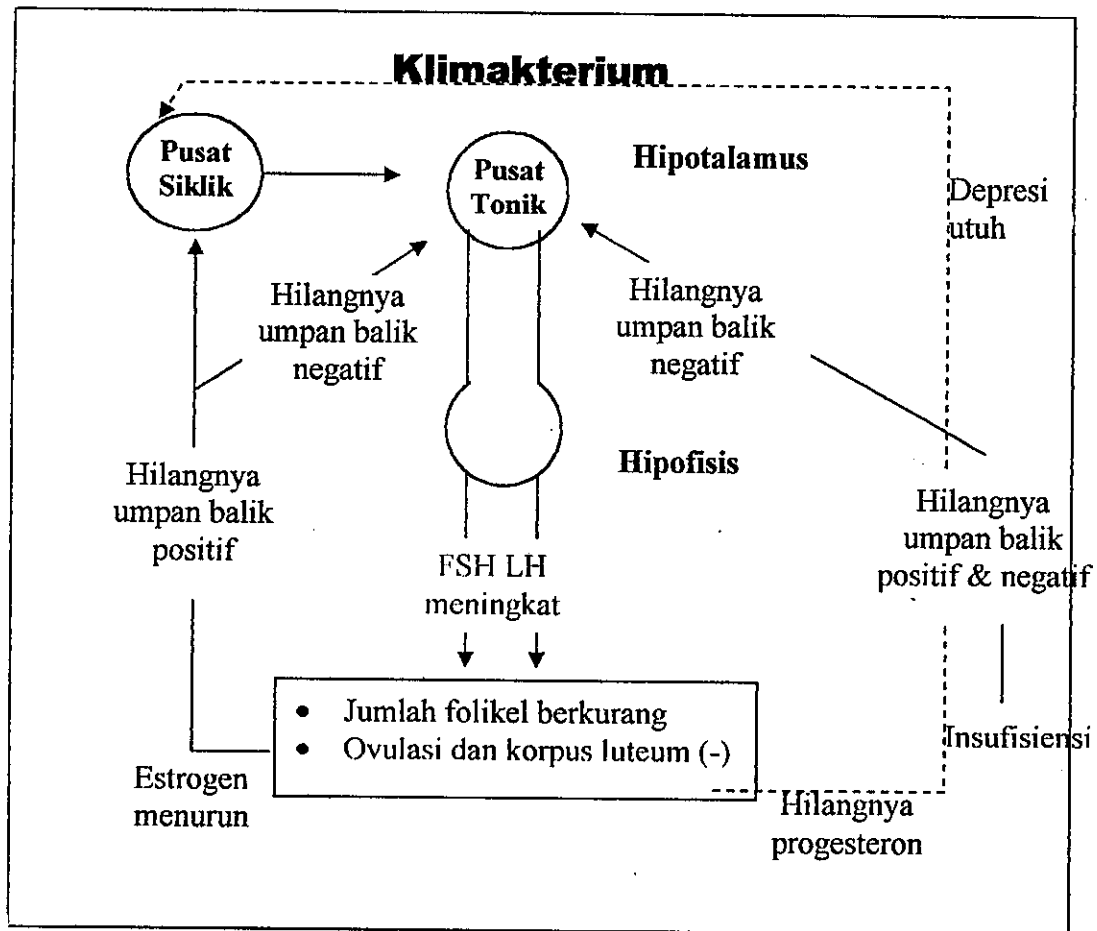
Jadi jelas, proses penuaan dan penurunan fungsi ovarium tidak mampu menjawab rangsangan hipofisis untuk menghasilkan hormon steroid, sehingga menimbulkan keluhan-keluhan akibat kehilangan estrogen ini³⁷.

2.1.4.2 Perubahan keseimbangan hipotalamus-hipofisis dan ovarium pada menopause

Penurunan dan mundurnya fungsi ovarium menyebabkan hilangnya efek umpan balik positif dan negatif terhadap hipotalamus dan hipofisis, diawali dengan kegagalan pematangan folikel primordial dan tidak terbentuknya korpus luteum³⁷. Akibatnya kadar progesteron menurun. Hal ini terjadi karena sumber utama progesteron adalah dari korpus luteum yang terbentuk setelah ovulasi. Hilangnya umpan balik ovarium ini menyebabkan pusat siklus di hipotalamus meningkatkan sekresi GnRH^{15,24,37}.

Akibatnya hipofisis anterior mensekresi FSH dengan jumlah 10 – 20 kali lebih banyak dan LH 5 – 6 kali lebih banyak. Kenaikan kadar FSH ini secara individual berfluktuasi tidak lebih 15% dari nilai rata-rata. Pada wanita yang masih memiliki fungsi ovarium normal, kadar FSH adalah 5 – 10 IU/L. Menjelang menopause, dimana ovarium resisten, terjadi kenaikan kadar FSH (10 – 25 IU/L). Pada penghentian fungsi ovarium yang menetap kadar FSH > 40 IU/L^{13,37}. FSH merupakan indeks yang lebih pasti pada awal menopause daripada LH¹¹.

Peninggian kadar FSH pada menopause menetap selama bertahun-tahun dan masih dapat ditemukan lebih dari 25 tahun setelah menopause³⁷.

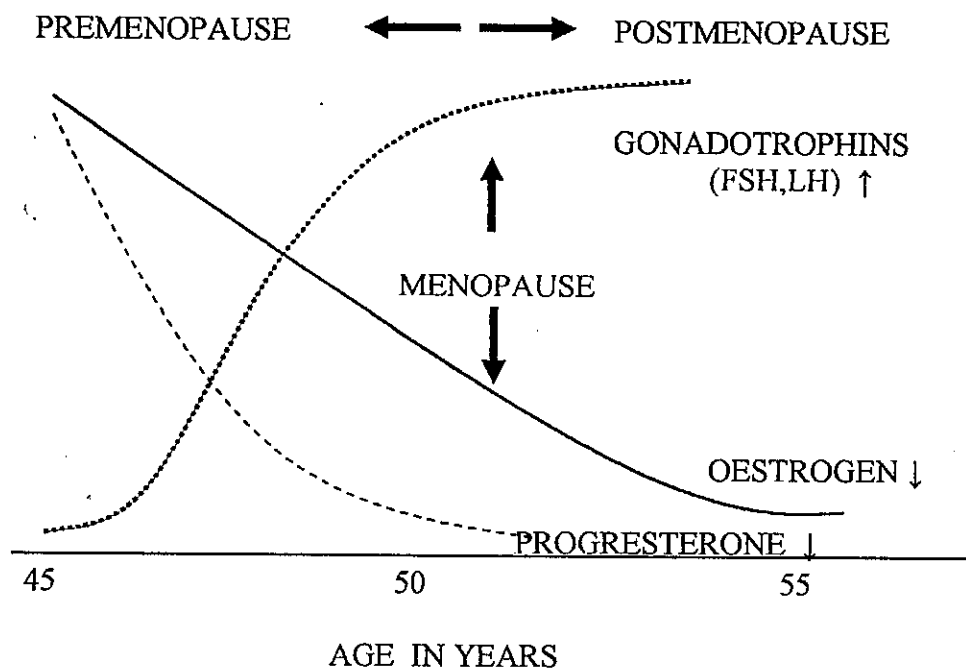


Gambar 2. Hubungan hipotalamus-hipofisis dan ovarium pada masa klimakterium³⁷.

Kadar LH pada wanita menopause umumnya sangat tinggi melebihi kadar LH pada wanita dengan haid normal fase folikuler, fase luteal maupun puncak LH pada fase ovulasi. Fluktuasi hormon LH lebih nyata daripada FSH pada usia menopause ini, tetapi tidak menunjukkan fluktuasi siklik (hal yang sama ditemukan pada ekskresi LH di urine). Keragaman kadar LH sesudah menopause disebabkan fungsi endokrin yang tetap ada, walaupun menopause telah berlalu. Hal ini akibat fungsi ovarium masih ada walaupun menurun, juga karena kelenjar

adrenal masih menyediakan estrogen (androstenedion dapat diubah menjadi estrogen)^{15,24}.

Peningkatan kadar FSH-LH akan mencapai waktu 10 – 15 tahun setelah menopause, hingga usia 60 – 64 tahun dan akan turun perlahan-lahan dengan bermulanya masa senium, tetapi tidak akan sampai pada kadar usia reproduksi. Hingga usia 75 tahun kadar FSH dan LH masih lebih tinggi daripada kadarnya pada usia reproduksi. Kadar FSH dan LH yang tetap tinggi bertahun-tahun ini adalah sebagai usaha sia-sia untuk menjalankan aktivitas folikuler pada ovarium yang mati^{31,37,38}.



**Gambar 3. Perubahan kadar hormon pada masa klimakterium³⁹
(pola hipergonadotropin – hipogonadisme)**

Selama kadar estrogen menurun, hambatan umpan balik dari sistem hipotalamus-hipofise hilang dan kadar FSH dan LH meningkat secara mencolok. Respon ovarium terhadap rangsangan FSH turun secara progresif dan akhirnya

siklus haid terhenti. Produksi hormon ovarium secara drastis berkurang akibat berkurangnya jumlah dan aktivitas folikel. Estradiol dan progesteron turun ke tingkat terendah^{24,37,38}.

2.1.5 Diagnosis⁴⁰

Diagnosis menopause fisiologis ditegakkan secara klinis dan laboratoris:

- a. Berhenti haid secara fisiologis paling sedikit 12 bulan berturut – turut.
- b. Adanya gejala dini menopause seperti gejolak panas dan berkeringat banyak malam hari.
- c. Indeks maturasi pada sitologi vagina $> 10/85/5$ (gambaran kekurangan estrogen).
- d. Serum estradiol < 20 pg/ml.
- e. Serum FSH dan LH > 100 m IU/ml

2.2 Hubungan penurunan kadar estrogen dengan menopause

Menopause adalah berhentinya menstruasi secara permanen, hal ini berhubungan dengan hormon estrogen yang diproduksi oleh ovarium. Kadar estrogen semakin menurun setelah lebih satu tahun dari periode menstruasi terakhir¹⁵.

Seperti diketahui bahwa estrogen pada ovarium dihasilkan oleh sel – sel granulosa dari folikel primer sampai ke tingkat folikel de Graff dan sel-sel teka dari korpus luteum. Gagalnya pematangan folikel sehingga tidak terjadinya korpus luteum menyebabkan kadar estrogen berkurang secara bertahap. Ovulasi tidak terjadi dan korpus luteum tidak ditemukan lagi. Pada saat itu produksi hormon estrogen secara mendadak turun dari 300 – 1000 mcg / 24 jam menjadi 50 – 200 mcg / 24 jam. Bila kadar estrogen hanya 7 – 10 mcg / 24 jam , maka

tidak terjadi lagi perubahan endometrium dan terjadilah menopause. Pada pasca menopause kadar estrogen minimal rendah mencapai 5 – 20 mcg / 24 jam^{9,24,38}.

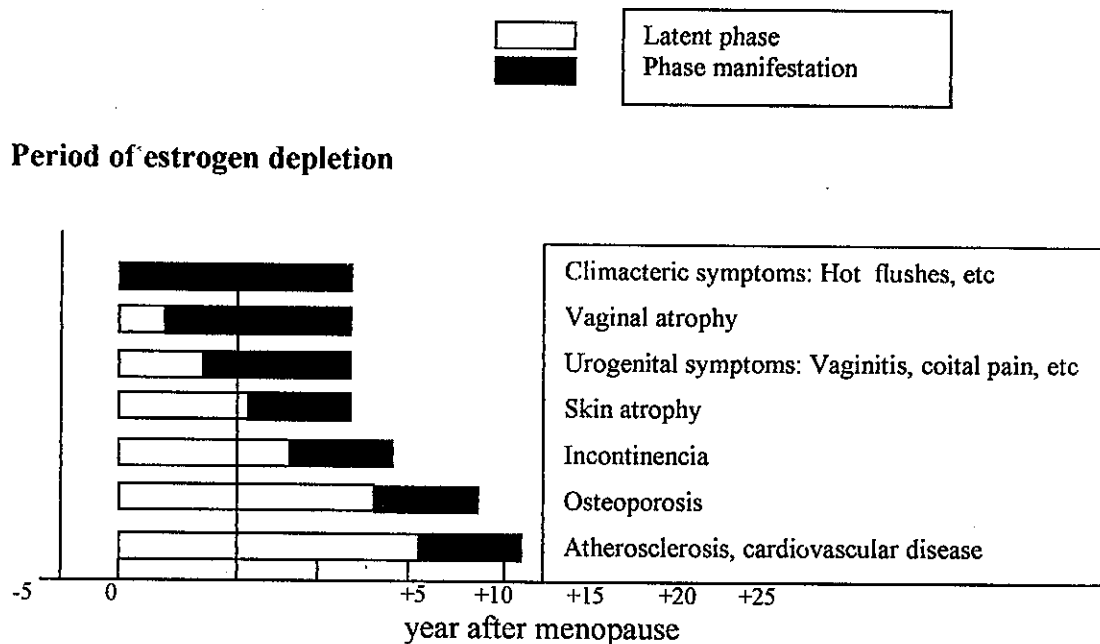
Meskipun produksi estrogen endogen berubah, tetapi kadar dalam darah masih ada, hingga penurunan tidak terjadi secara mendadak. Hal ini disebabkan oleh karena sumbangan estrogen berasal dari konversi perifer. Kelenjar adrenal adalah sumber utama dari estron. Kebanyakan estron dihasilkan dari aromatisasi perifer dari androstenendion. Aromatisasi dari androstenendion dapat terjadi dalam lemak, otot, hati, sumsum tulang. Tetapi sel – sel lemak dan otot mungkin bertanggung jawab hanya 30 – 40 %, konversi ini dapat ditunjukkan dengan ukuran tubuh, dimana wanita gemuk mempunyai angka konversi dan kadar estrogen yang lebih dibandingkan wanita kurus. Estron sendiri dapat berubah menjadi estradiol^{5,10,15,41}.

Hormon estrogen terdiri dari estron (E_1), estradiol (E_2), estriol (E_3). Estradiol mempunyai potensi estrogenik yang paling kuat dan merupakan bagian terbesar dari estrogen⁵.

2.3 Manifestasi klinis sindroma defisiensi estrogen

Menurunnya fungsi ovarium pada masa perimenopause mengakibatkan hormon estrogen dan progesteron sangat berkurang di dalam tubuh wanita. Penurunan hormon estrogen dari ovarium ini yang terjadinya pada awal masa klimakterium sampai hilangnya fungsi ovarium (*ooforopause*) menimbulkan keluhan-keluhan tertentu yang kadang-kadang sangat mengganggu dan memerlukan pengobatan. Dalam jangka pendek pada masa pra dan pascamenopause, turunnya kadar estrogen menyebabkan timbulnya suatu kelompok gejala yang yang disebut

sebagai sindroma defisiensi estrogen^{2,15} yang terdiri dari keluhan vasomotor (gejolak panas, banyak berkeringat, berdebar - debar, pusing, sulit tidur), psikologis (mudah tersinggung, lesu, emosi labil, pelupa, libido menurun), urogenital (vagina kering, nyeri senggama, keluhan uretra), kulit (kulit kering, rambut kering, kuku rapuh), mata (keratokonjungtivitis sika). Sedangkan dalam jangka panjang, pengaruh menurunnya hormon estrogen yang berkelanjutan pada wanita pascamenopause dapat menimbulkan terjadinya osteoporosis, juga meningkatkan angka kejadian penyakit jantung koroner dan demensia tipe Alzheimer^{9,10,15}.



Gambar 4. Gejala-gejala dan gangguan pada masa perimenopause. Mulai fase laten dan manifestasi¹.

Gejala-gejala menopause yang timbul akibat penurunan hormon estrogen, merupakan manifestasi reaksi dari organ-organ tubuh yang membutuhkan hormon ini. Pada penelitian ini akan dibahas tentang manifestasi klinis sindroma vasomotor.

2.4 Sindroma vasomotor

2.4.1 Hubungan kadar estradiol serum dengan sindroma vasomotor

Keluhan vasomotor dimulai sejak masa klimakterum sampai masa post menopause. Dengan menurunnya kadar estrogen berpengaruh pada sistem parasimpatik sehingga kekurangan estrogen itu menyebabkan reaksi vasomotorik berupa gejala panas, banyak keringat, pusing/nyeri kepala dan jantung berdebar-debar, insomnia.

Estradiol merupakan estrogen alamiah selain estron dan estriol. Estrogen tidak hanya disintesis di ovarium, tetapi juga di adrenal, plasenta, testis, jaringan lemak dan susunan saraf pusat. Pada wanita masa menopause ovarium sedikit sekali memproduksi estrogen. Sumber utama estrogen masa menopause adalah endogen adrenal, terutama androstenendion yang mengalami aromatisasi oleh jaringan perifer menjadi estron yang kemudian dikonversi menjadi estradiol. Proses aromatisasi juga meningkat pada wanita gemuk, yaitu konversi sel-sel lemak perifer menjadi estron. Inilah sebabnya mengapa wanita gemuk memiliki lebih sedikit gejala-gejala menopause dibandingkan dengan wanita kurus^{8-10,37}.

Gejala-gejala vasomotor setelah menopause berasal dari berbagai faktor, tetapi terutama akibat dari hilangnya estrogen karena terhentinya fungsi ovarium.

Kadar estradiol rata – rata wanita usia muda (< 30 tahun) dapat mencapai lebih dari 1000 pg / ml. Pada wanita usia lebih dari 40 tahun kadar estradiol mulai menurun. Sebelum masuk masa menopause kadar estradiol rata – rata 50 – 100 pg / ml¹¹.

Pada wanita memasuki masa menopause konsentrasi rata – rata estradiol 10 –20 pg / ml^{10,15}, dimana kadar estron lebih tinggi dari kadar estradiol yaitu

30 –70 pg / ml¹⁰. Penurunan kadar estradiol ini dapat menimbulkan keluhan masa menopause, dimana sindroma vasomotor merupakan tanda dini dari kekurangan estrogen yang sering dikeluhkan^{4,10,42,43}.

Keluhan akibat menurunnya kadar estrogen ini tergantung dari ^{10,14}:

1. Cepatnya estrogen turun.
2. Konstitusi tubuh dalam mengalami masalah ketuaan ini.
3. Kondisi psikis individu terhadap perubahan hidup ini.

2.4.2 Manifestasi dan etiologi sindroma vasomotor

Telah jelas bahwa kekurangan estrogen akan berpengaruh pada sistem parasimpatik sehingga menyebabkan reaksi vasomotorik, berupa gejala panas, banyak keringat, pusing dan jantung berdebar-debar, serta insomnia .

Ketidak stabilan vasomotor ini disebabkan defisiensi estradiol yang menghilangkan prekursor sintesis estrogen – katekolamin, sehingga terjadi penurunan kendali simpato – hipotalamik yang mempengaruhi pengaturan panas dan sistem kardiovaskuler. Selama masa prodromal semburan panas, kadar adrenalin serum meningkat dan mengakibatkan palpitasi. Kira – kira 30 detik kemudian noradrenalin serum menurun yang mengakibatkan vasodilatasi dan peningkatan aliran darah. Vasodilatasi terbatas pada kulit muka, lengan atas dan tangan. Vasodilatasi dan peningkatan aliran darah meningkatkan temperatur kulit dan mengakibatkan perspirasi. Semburan panas dan keluarnya keringat yang berlebihan merupakan mekanisme kompensasi untuk mengadakan sinkronisasi antara temperatur perifer dan temperatur sentral dengan menghilangkan panas perifer^{2,44}.

Gejolak panas adalah tanda klasik dari menopause, sebagai akibat kekurangan estrogen. Hal ini menjadi penyebab tersering wanita mencari pengobatan^{11,13}. Penyebab dari gejala panas tetap spekulatif, tetapi diperkirakan sebagai akibat kombinasi dari faktor-faktor hormonal, metabolik dan psikogenik^{13,43}. Gejala panas dikaitkan dengan vasodilatasi dan peningkatan suhu kulit yang menghasilkan keringat, turunnya resistensi kulit dan memperbaiki konduktan kulit^{15,43}.

Walaupun gejala panas secara tipikal berakhir ½ hingga 5 tahun setelah menopause alamiah, tetapi pada sebagian kecil wanita ada yang tetap bertahan hingga 15 tahun pascamenopause. Sebaliknya, gejala panas cenderung berakhir lebih lama dan lebih berat pada wanita menopause akibat pembedahan (*bilateral salpingo-oophorectomy*). Satu keluhan utama yang dikaitkan dengan gejala vasomotor adalah insomnia, yang menunjukkan keluhan yang berat dari sindroma vasomotor^{10,13,15,43}.

Gejala panas merupakan hasil dari suatu perubahan tiba-tiba dalam pusat pengaturan suhu di hipotalamus. Penelitian berikutnya telah mendukung bahwa estrogen lutut adalah faktor yang mempercepat timbulnya gejala panas pada wanita menopause⁴². Hal ini dibuktikan dengan pemberian estrogen dapat mengurangi keluhan^{6,13,16-19,41}.

Pada hampir 75% hingga 80% wanita, gejala-gejala biasanya mulai beberapa tahun sebelum menopause. Kebanyakan wanita yang mendekati tahun-tahun menopause memerlukan perhatian medik untuk gejala-gejala vasomotor. Gejala-gejala vasomotor adalah yang paling sering, dimana seorang wanita mengetahui dirinya sedang memasuki awal menopause⁴³.

Hingga saat ini etiologi gejala panas belum diketahui dengan pasti, diduga mekanisme termogulator pada inti hipotalamus mengalami malfungsi. Sebagian besar wanita menggambarkan gejala panas muncul tiba-tiba dimulai dari perasaan tekanan pada kepala seperti nyeri menyebar ke berbagai bagian tubuh, terutama wajah, leher, dada bagian atas dan punggung, biasanya terjadi kemerahan dan keringat banyak disertai berdebar-debar, cemas dan diikuti rasa dingin. Temperatur kulit meningkat $5 - 9^{\circ}\text{C}$ tetapi temperatur sentral menurun $\pm 0,6^{\circ}\text{C}$, disertai peningkatan denyut jantung 20 kali permenit. Gejala lain yang jarang yaitu adanya kelemahan, rasa seperti ingin pingsan dan vertigo. Seluruh episode berlangsung beberapa detik hingga beberapa menit (4 –10 menit). Frekuensi bervariasi dari 1 – 2 kali / jam sampai 1 –2 kali / minggu. Pada keluhan yang berat rata – rata frekuensi berlangsung sampai 54 menit. Keluhan ini diperberat lagi bila disertai dengan berkeringat, peningkatan nadi dan terjadi gangguan tidur^{10,14,15,44,45}.

Faktor budaya agaknya mempengaruhi seorang wanita dalam menanggapi gejala panas ini. Ada yang menganggapnya sebagai gangguan kecil saja, namun ada wanita yang merasa sangat mengurangi kenyamanan hidupnya^{15,42}.

Gejala panas dapat mempengaruhi kehidupan sosial seorang wanita dan pekerjaannya dan merupakan gangguan terbesar yang pernah ditemukan para ahli. Juga, gejala panas yang terjadi malam hari dapat mengganggu tidur. Banyak wanita melaporkan bahwa alas tidurnya dibasahi keringat ketika mereka mengalami gejala panas saat tidur^{11,13,15}.

Gangguan tidur adalah suatu masalah yang sering dihubungkan dengan gejala panas. Ditemukan adanya hubungan yang bermakna antara gejala panas

dengan peristiwa keadaan bangun pada kebanyakan wanita menopause dibandingkan dengan wanita-wanita pramenopause. Setelah pemberian estrogen ditemukan adanya pengurangan bermakna gejala panas dan episode keadaan bangun. Data ini mendukung pikiran terbaru bahwa gejala panas kemungkinan berkaitan dengan gangguan tidur kronis dan keduanya dapat diperbaiki dengan terapi estrogen^{10,43}.

Mekanisme keluhan vasomotor belum jelas, tetapi data-data menunjukkan bahwa gejala tersebut akibat gangguan pada fungsi thermoregulasi sentral. Beberapa pengamatan yang mendukung kesimpulan tersebut adalah^{15,24}:

1. Perubahan fisiologi utama yang berhubungan dengan keluhan vasomotor berupa berkeringat dan vasodilatasi kulit adalah akibat dari fungsi simpatis perifer yang berbeda. Eksitasi dari kelenjar keringat akibat serabut saraf kolinergik simpatis, sedangkan vasodilatasi kulit hasil dari pengaturan serabut saraf α -adrenergik. Dua fungsi dasar ini dicetuskan oleh mekanisme termoregulasi sentral yang menurunkan suhu sentral.
2. Selama terjadinya gejala panas, suhu sentral turun oleh karena vasodilatasi dan berkeringat.
3. terdapat juga perubahan tingkah laku pada wanita dengan sindroma vasomotor, dimana wanita merasa panas dan dengan sadar ingin mendinginkan tubuhnya (mengipasi tubuhnya, melepas selimut). Keadaan ini diamati dalam keadaan temperatur pusat yang stabil / menurun.

2.4.3 Angka Kejadian

Pada penelitian *survei cross sectional* dengan pola sampling tahapan ganda terhadap 198 wanita usia 45 – 55 tahun yang dilakukan di Bandung²⁵, dilaporkan

keluhan vasomotor dialami oleh 88,3% wanita menopause. Beberapa penelitian di luar negeri melaporkan 75% - 80% merasakan keluhan vasomotor beberapa tahun sebelum menopause⁴³.

Hasil beberapa penelitian menunjukkan bahwa hampir 80 % wanita Eropa dan Australia mengalami keluhan vasomotor (gejolak panas) pada masa perimenopause, tetapi hanya sekitar 20 % saja wanita Asia yang mengalaminya, 85% dari wanita yang mengalami keluhan vasomotor ini akan berlanjut hingga lebih dari 1 tahun dan 25 – 50 % berlanjut hingga 5 tahun atau lebih⁴⁶. Dilaporkan juga keluhan vasomotor ini terjadi pada 65 % wanita pascamenopause, 35 % diantaranya mengalami keluhan hingga 5 – 10 tahun pasca menopause⁴⁷. Hampir 50 % wanita menopause mengalami keluhan vasomotor, bahkan 15 % mengalami keluhan cukup berat hingga mengganggu aktifitasnya⁴⁸.

Dalam satu penelitiannya di Amerika Serikat dilaporkan bahwa 40% hingga 58% wanita mengalami gejolak panas dalam masa 2 tahun setelah menstruasi terakhir¹³. Keluhan vasomotor berbeda bergantung pada geografi, tingkat perkembangan suatu negara, karakteristik biologi dan perilaku / pola hidup penderita dari yang terendah yaitu pada suku Mayan (0 –10 %) dan tertinggi pada orang Belanda (80%)²⁰⁻²².

2.4.4 Faktor yang mempengaruhi keluhan sindroma vasomotor

Faktor –faktor yang dapat menimbulkan atau meningkatkan keluhan vasomotor masih sedikit menjadi perhatian. Selain karena penurunan fungsi ovarium dimana produksi hormon estrogen berkurang, pola hidup sehat dan benar yang bersifat umum (rekreasi, tidur dan istirahat yang cukup, olahraga, jenis konsumsi makanan, merokok, minum alkohol) dan karakteristik penderita (usia menopause,

usia menars, lamanya menopause, status pernikahan, pendidikan, pekerjaan, habitus, dan paritas) dapat menyebabkan atau mempengaruhi munculnya keluhan vasomotor.

Pada penelitian lainnya tidak mendapatkan adanya hubungan antara keluhan vasomotor dengan status pekerjaan, pernikahan, pendidikan, kelas sosial, usia, paritas, usia menars dan lama menopause²⁸.

Penelitian terbaru melaporkan bahwa keadaan *stress* dapat menimbulkan keluhan vasomotor²⁹, oleh karena *stress* dapat menyebabkan penurunan kadar estrogen²⁸.

Rekreasi, tidur dan istirahat yang cukup sekitar 5 – 6 jam sehari serta olah raga yang teratur dan tepat, diet tinggi fitoestrogen (60 – 100 mg / hari) atau makanan sehari – hari yang disertai sayur-sayuran, kedelai (susu, tahu, tempe) dapat mengurangi keluhan vasomotor, sebaliknya merokok (terutama perokok berat = 20 batang perhari) dan minum alkohol dapat meningkatkan atau memicu keluhan vasomotor^{34,45,49}.

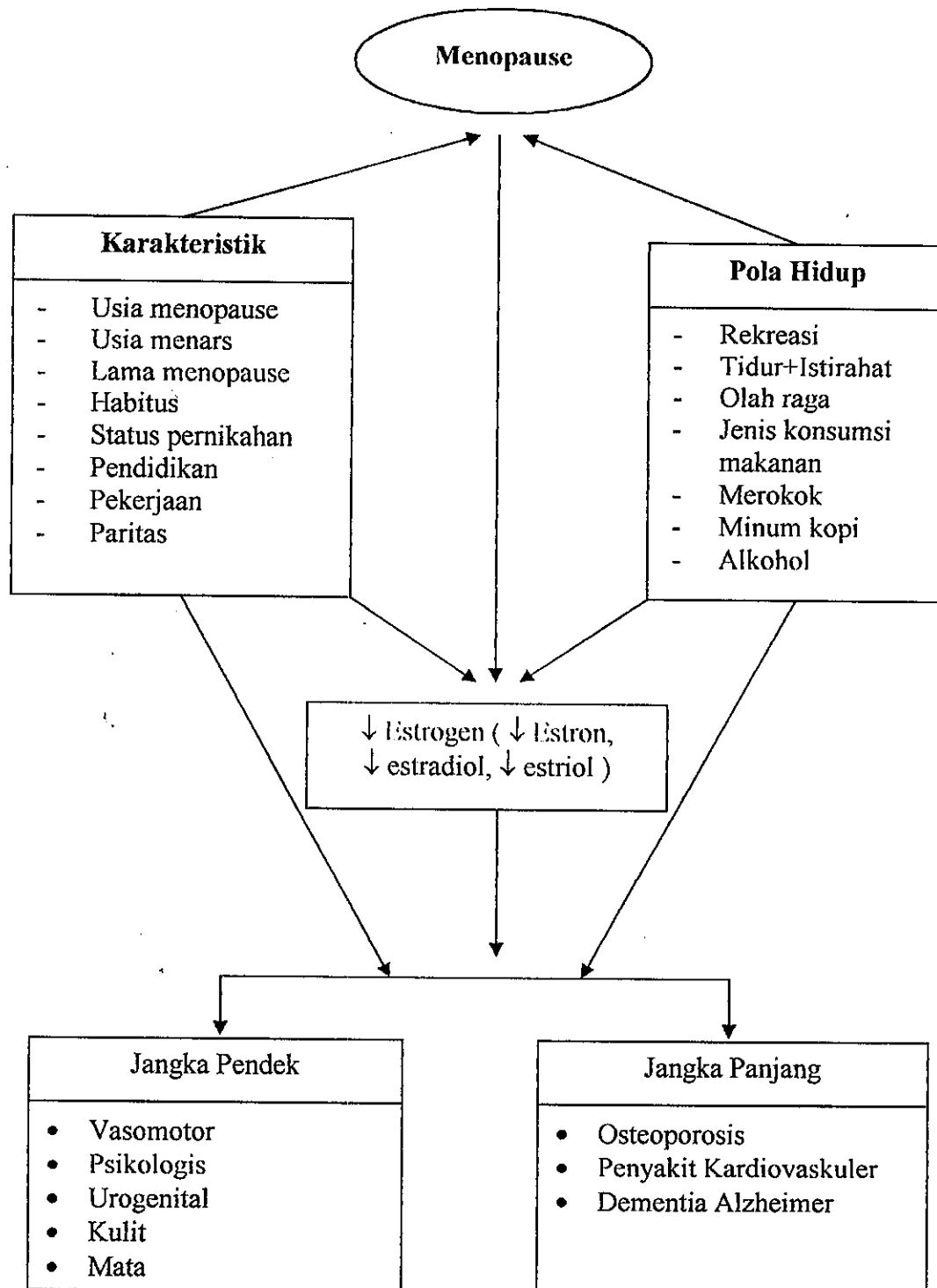
Diet tinggi fitoestrogen berhubungan dengan berkurangnya keluhan vasomotor pada wanita Jepang dibanding wanita Caucasia²², atau dengan pemberian Soy- Isoflavon 100 mg selama empat bulan akan mengurangi keluhan vasomotor oleh karena pemberian bahan ini dapat meningkatkan kadar estrogen^{21,30}.

Wanita gemuk cenderung lebih sedikit terganggu oleh gejala panas, mereka relatif terlindungi oleh karena secara fungsional kurang hipoestrogenik akibat adanya peningkatan lemak yang menyebabkan konversi perifer lebih besar dari androgen adrenal menjadi estrogen. Selain itu, kadar protein plasma pengikat

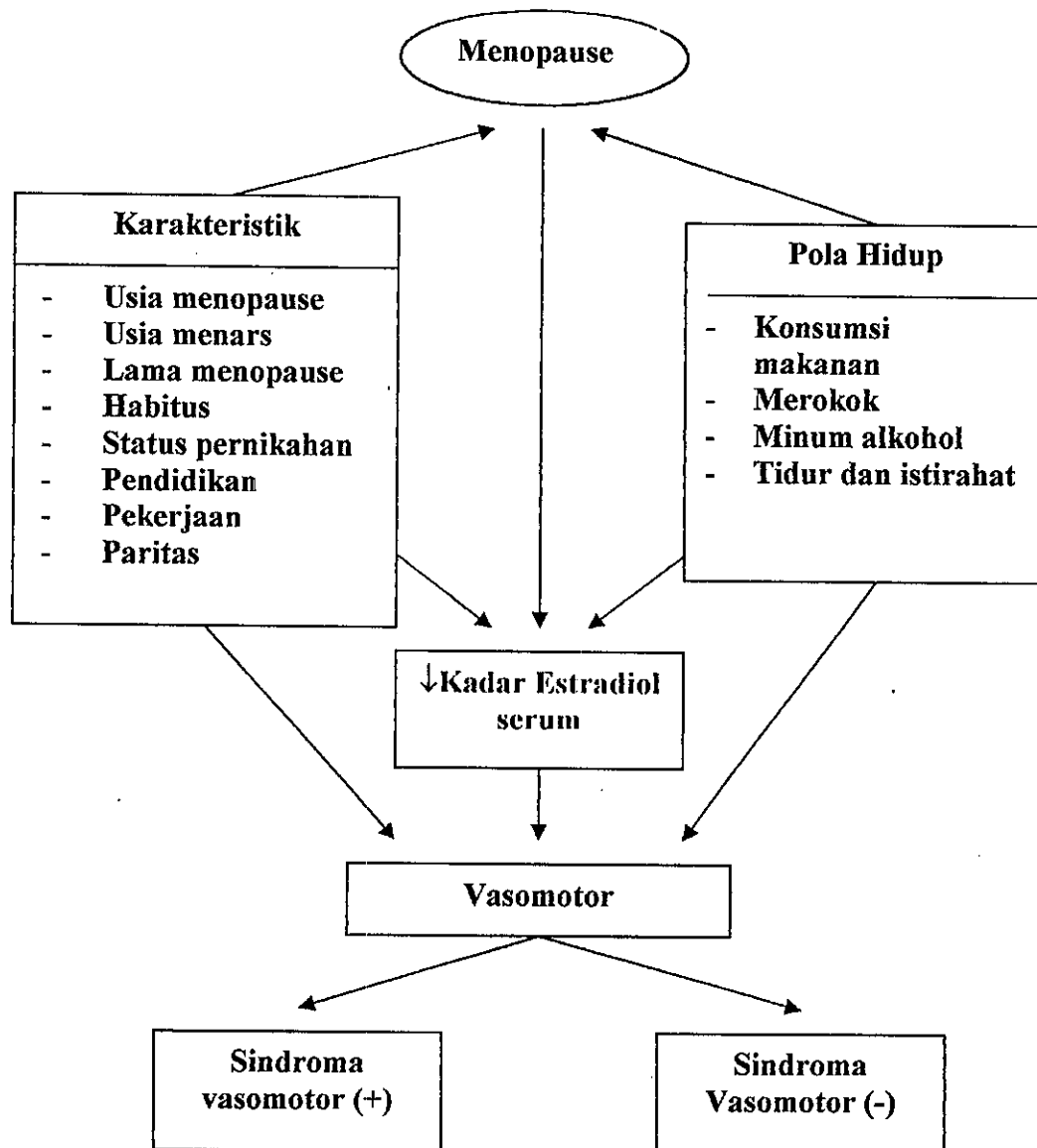
hormon seks (*sex hormone binding globulin=SHBG*)-nya secara tipikal lebih rendah sehingga proporsi estrogen lebih besar dan tak terbatas serta bebas pada jaringan target^{9,10,15,39}.

Hubungan antara gejala panas dan status estrogen sangat kompleks. Walaupun etiologi gejala panas tetap spekulatif, satu hipotesis kerja menyatakan bahwa hilangnya fungsi ovarium menyebabkan menurunnya tonus opioid hipotalamus dan ketidak stabilan pengaturan suhu. Jadi, walaupun tidak tepat mengatakan bahwa gejala panas dan keluhan vasomotor lainnya disebabkan oleh rendahnya kadar estrogen, tetapi jelas bahwa perubahan dan penurunan kadar estrogen kemungkinan penyebab dari ketidakaturan aksis hipotalamus-pengaturan suhu sehingga menimbulkan keluhan sindroma vasomotor^{6,12,28}.

2.5 Kerangka teori



2.6 Kerangka Konsep



BAB III.

HIPOTESIS

Kadar estradiol serum pada wanita menopause dengan sindroma vasomotor lebih rendah dibanding wanita menopause tanpa sindroma vasomotor.

BAB IV.

METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Rancangan penelitian

Penelitian deskriptif – analitik dengan metode *cross sectional* yang dilaksanakan secara prospektif.

4.2 Tempat penelitian

- Penelitian dilakukan di Bagian – SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro – Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang.
- Laboratorium GAKI Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

4.3 Waktu penelitian

Penelitian dilakukan mulai bulan Agustus 2002 sampai November 2002.

4.4 Subyek penelitian

Subyek penelitian adalah wanita yang telah memasuki masa menopause dengan sindroma vasomotor dan tanpa sindroma vasomotor yang memenuhi kriteria penerimaan dan tidak ada kriteria penolakan.

4.5 Syarat penerimaan sampel

- a. Wanita Usia 45 – 55 tahun dengan menopause fisiologis.
- b. Telah berhenti haid minimal dalam 12 bulan sampai dengan maksimal 24 bulan berturut – turut dengan dan tanpa sindroma vasomotor.
- c. Tidak pernah mendapat pengobatan sulih hormon.
- d. Keadaan umum baik dan tidak menderita hipertensi
- e. Tidak pernah mengalami operasi pengangkatan kedua indung telur.
- f. Tidak pernah mendapat radioterapi dan atau sitostatika.

- g. Pendidikan minimal 6 tahun atau lebih.
- h. Bersedia ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani persetujuan.

4.6 Syarat penolakan sampel

- a. Mengundurkan diri dari penelitian.
- b. Tidak datang pada pengambilan darah untuk pemeriksaan laboratorium kadar estradiol serum.

4.7 Besar sampel

Penentuan besar sampel diperhitungkan secara statistik dengan memperhatikan proporsi wanita menopause di Indonesia berdasarkan data BPS¹ = 7,1 %

Jumlah sampel dihitung dengan rumus :

$$n = \frac{z^2 \cdot p \cdot q}{L^2}$$

- n = Besar sampel
- p = Proporsi populasi
- q = 100 % - p
- α = Tingkat kemaknaan

(α = Tingkat kemaknaan yang dipergunakan pada penelitian ini adalah 0,05 dengan interval kepercayaan 95%. Dari tabel didapatkan $z \alpha = 1,96$)

- L = Tingkat kesalahan (biasanya dipakai 1,5 atau 10)

$$\begin{aligned} \text{Jumlah sampel (n)} &= \frac{z^2 \cdot p \cdot q}{L^2} \\ &= \frac{(1,96)^2 \times 7,1 \times 92,9}{(10)^2} = 25,35 \text{ (dibulatkan= 25)} \end{aligned}$$

= Sindroma vasomotor (+) = 25 ,

Sindroma vasomotor (-) = 25

Total = 50

4.8 Proses penelitian

a. Cara pengambilan sampel

Wanita menopause yang memenuhi kriteria penerimaan diikutsertakan dalam penelitian dengan mendapat penjelasan terlebih dahulu mengenai tujuan, manfaat dan prosedur penelitian dan menandatangani persetujuan mengikuti penelitian. Dilakukan wawancara dan pemeriksaan fisik pada setiap subyek. Selanjutnya sampel dibagi menjadi 2 kelompok yaitu wanita menopause dengan sindroma vasomotor dan wanita menopause tanpa sindroma vasomotor. Pengambilan sampel dimulai tanggal 7 Agustus 2002 sampai dengan 25 Oktober 2002. Didapatkan 30 wanita menopause dengan sindroma vasomotor dan 39 wanita menopause tanpa sindroma vasomotor (sembilan dikeluarkan dari penelitian karena tidak memenuhi kriteria penerimaan)

b. Pemeriksaan laboratorium

Pada hari yang telah ditentukan dilakukan pengambilan darah dan sampel darah dikirim ke Laboratorium GAKI.

- Prosedur pemeriksaan kadar estradiol serum

- Bahan : Serum diperoleh dari darah yang diambil dari vena mediana cubiti sebanyak 5 cc, dipisahkan secara pemusingan.
- Alat / instrumentasi :
 - a. Tabung (botol) dan jarum disposibel
 - b. Kaps dan alkohol 76 %
 - c. Pembendung / torniquet yang mudah dilepas
 - d. Tabung pemeriksaan
 - e. Sentrifuge

- f. Label nama / identitas penderita
- g. Spektrofotometer, RIA, Automatic Chemistry Analyzer (Hitachi 7050)

- Prinsip pemeriksaan kadar estradiol serum :

Tabung yang sudah diberi antibodi coated, kemudian estradiol yang berlabel I^{125} sebagai reagen yang berkompetitif dengan estradiol serum sampel. Hasil terukur adalah estradiol I^{125} (dan hasilnya akan berbanding terbalik), dan dinyatakan dalam pg/ml.

Hasil pemeriksaan kadar estradiol serum selesai pada tanggal 15 November 2002

4.9 Variabel penelitian

- a. Variabel bebas adalah kadar estradiol serum.
- b. Variabel tergantung adalah wanita menopause dengan sindroma vasomotor dan tanpa sindroma vasomotor.
- c. Variabel pengganggu adalah karakteristik penderita (usia menopause, usia menars, lama menopause, habitus, status pernikahan, pendidikan, pekerjaan, paritas); dan pola hidup yang bersifat umum (konsumsi makanan, tidur dan istirahat, merokok, minum alkohol).

4.10 Pengolahan data

Data dianalisis secara deskriptif– analitik. Perhitungan statistik dan pengujian hipotesis dilakukan dengan program SPSS ver. 10. 0 for Windows, 1999.

Pengujian dan perhitungan statistik dipertimbangkan berdasarkan jenis data.

Berikut ini jenis data dan analisis yang digunakan.

Jenis data	Uji distribusi	Jenis analisis	
Nominal– Nominal	-	Non Parametrik	χ^2
Ordinal – Ordinal	-	Non Parametrik	Korelasi <i>Spearman</i>
Interval – interval	Normal	Parametrik	Korelasi <i>Pearson</i> atau Regresi
	Tidak normal	Non parametrik	Korelasi <i>Spearman</i>
Interval – Nominal Atau	Normal	Parametrik	- <i>t- test</i> - <i>Anova</i>
Interval - Ordinal	Tidak normal	Non Parametrik	- <i>Wilcoxon / Mann Whitney</i> - <i>Kruskal Wallis</i>

Pengujian normalitas data interval adalah dengan menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov Z*.

Data interval yang berdistribusi normal adalah hanya pada data lama menopause , sedangkan usia responden, usia menars, usia menopause dan kadar estradiol serum merupakan data dengan distribusi tidak normal. Dengan demikian perhitungan statistik yang menyangkut usia responden, usia menars, usia menopause dan kadar estradiol serum akan menggunakan uji Non Parametrik.

4.11 Batasan operasional

- Wanita menopause adalah wanita yang telah berhenti haid paling sedikit 12 bulan berturut – turut secara fisiologis.
- Usia saat ini adalah bilangan yang menyatakan berapa kali responden berulang tahun.
- Status pernikahan adalah tidak nikah, nikah, janda.

- d. Habitus berdasarkan perhitungan **Quetelet's Index** = berat badan (kg) / tinggi badan (m)², dikatakan gemuk bila **Quetelet's Index** $\geq 27,3$ ⁴⁹.
- e. Lama menopause dihitung dari umur mulai berhentinya haid selama satu tahun berturut – turut (usia menopause) sampai dengan usia saat ini.
- f. Paritas adalah jumlah kelahiran hidup atau bayi dengan usia kehamilan > 22 minggu atau berat badan > 500 gram yang pernah dialami penderita:
- 0 = Nullipara
 - 1 = Primipara
 - 2 – 4 = Multipara
 - ≥ 5 = Grandemultipara
- g. Kadar estradiol serum adalah kadar estradiol dari serum wanita menopause dengan sindroma vasomotor dan tanpa sindroma vasomotor yang diperiksa dengan metode RIA.
- h. Keluhan sindroma vasomotor adalah bila responden secara subyektif merasakan keluhan gejala panas yang dapat disertai dengan banyak berkeringat (malam hari), pusing/ nyeri kepala, berdebar – debar, insomnia (malam hari)
- i. Hipertensi yaitu bila tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg atau tekanan sistolik ≥ 140 mmHg (WHO).
- j. Usia menars adalah usia saat datangnya menars dihitung dengan cara pembulatan ke bawah yaitu bila datangnya menars sebelum tanggal dan bulan kelahiran maka usia menars sesuai dengan usia tahun sebelumnya, tetapi bila hanya ingat bulannya saja dan bulan tersebut sesuai dengan bulan kelahiran ataupun lebih maka usia menars sesuai dengan usia tahun tersebut.

k. Pola hidup yang dilihat dalam penelitian ini adalah pola hidup yang bersifat umum meliputi :

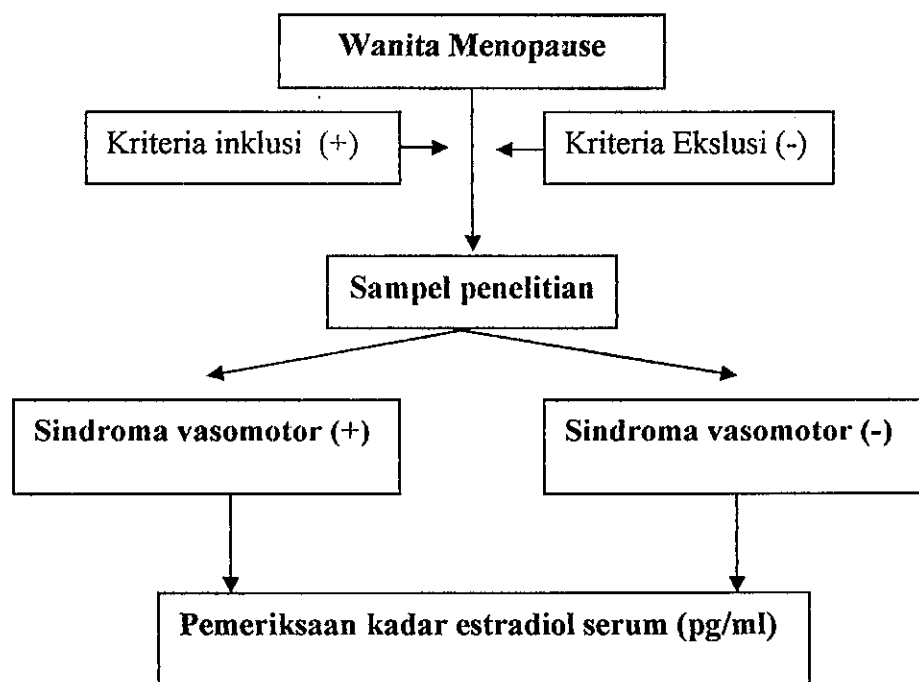
- Konsumsi makanan sehari – hari apakah disertai sayur – sayuran, tahu dan tempe.
- Merokok
- Minum alkohol
- Tidur 5 – 6 jam / 24 jam dan cukup istirahat

Dimana pertanyaan tentang pola hidup ini hanya dijawab dengan *ya* atau *tidak*.

4.12 Etika penelitian

- a. Mendapat persetujuan dari subyek yang diteliti dengan menandatangani persetujuan mengikuti penelitian.
- b. Semua biaya penelitian dan komplikasi penelitian ditanggung oleh peneliti.
- c. Nama subyek penelitian dirahasiakan.

4.13 Alur penelitian



BAB V .

HASIL PENELITIAN dan PEMBAHASAN

5.1 HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini dilibatkan 60 wanita menopause yang terbagi menjadi 30 wanita menopause dengan keluhan sindroma vasomotor dan 30 wanita menopause tanpa keluhan sindroma vasomotor.

5.1.1 Karakteristik subyek

Pada tabel 1 tampak karakteristik wanita menopause dengan dan tanpa sindroma vasomotor mengenai usia responden, usia menars, usia pada saat menopause, status pernikahan, pendidikan, pekerjaan dan paritas menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna, ini memperlihatkan bahwa usia responden, usia menars, usia pada saat menopause, status pernikahan, pendidikan, pekerjaan dan paritas pada kedua kelompok adalah sama. Perbedaan yang bermakna terdapat dalam lama menopause ($p = 0,039$) dan habitus ($p = 0,01$), ini memperlihatkan bahwa pada kelompok vasomotor mempunyai lama menopause yang lebih lama dan wanita gemuk sedikit mengalami keluhan sindroma vasomotor.

Tabel 1. Karakteristik wanita menopause dengan dan tanpa sindroma vasomotor

Karakteristik	Wanita menopause		Statistik	p
	Non vasomotor (n = 30)	Vasomotor (n = 30)		
Usia: R (SB) th	51,07 (2,13)	51,73 (2,66)	Z = -1,378	0,140
Usia menars: R (SB) th	13,87 (1,11)	13,90 (1,32)	Z = -0,008	0,994
Usia menopause: R (SB) th	49,67 (2,01)	50,19 (2,68)	Z = -1,041	0,298
Lama menopause: R (SB) bln	17,70 (4,79)	20,00 (3,57)	t = -2,107	0,039*
Habitus				
- Tidak gemuk: n	11	24	$\chi^2 = 11,589$	0,01*
- Gemuk : n	19	6		
Quetelet's Index: R (SB)	QI = 27,25 (2,78)	QI = 24,77(3,39)		
Status pernikahan				
- Tidak nikah: n	0	1	$\chi^2 = 1,220$	0,543
- Nikah: n	27	25		
- Janda: n	3	4		
Pendidikan				
- SD: n	4	1	$\chi^2 = 3,602$	0,308
- SLTP: n	8	9		
- SLTA: n	15	13		
- PT: n	3	7		
Pekerjaan				
- IbuRumah Tangga: n	12	13	$\chi^2 = 0,873$	0,646
- Swasta: n	3	5		
- PNS: n	15	12		
Paritas				
- Nullipara: n	1	2	$\chi^2 = 6,880$	0,76
- Primipara: n	1	1		
- Multipara: n	25	16		
- Grandemultipara: n	3	11		

Z= Mann Whitney test, t= t-test, χ^2 = chi square test, R= Rerata, SB= Simpang Baku, n =Jumlah, th = tahun, Bln = Bulan.

Tabel 1. Karakteristik wanita menopause dengan dan tanpa sindroma vasomotor

Karakteristik	Wanita menopause		Statistik	p
	Non vasomotor (n = 30)	Vasomotor (n = 30)		
Usia: R (SB) th	51,07 (2,13)	51,73 (2,66)	Z = -1,378	0,140
Usia menars: R (SB) th	13,87 (1,11)	13,90 (1,32)	Z = -0,008	0,994
Usia menopause:R (SB) th	49,67 (2,01)	50,19 (2,68)	Z = -1,041	0,298
Lama menopause: R (SB) bln	17,70 (4,79)	20,00 (3,57)	t = -2,107	0,039*
Habitus				
- Tidak gemuk: n	11	24	$\chi^2 = 11,589$	0,01*
- Gemuk : n	19	6		
Quetelet's Index: R (SB)	QI = 27,25 (2,78)	QI =24,77(3,39)		
Status pernikahan				
- Tidak nikah: n	0	1	$\chi^2 = 1,220$	0,543
- Nikah: n	27	25		
- Janda: n	3	4		
Pendidikan				
- SD: n	4	1	$\chi^2 = 3,602$	0,308
- SLTP: n	8	9		
- SLTA: n	15	13		
- PT: n	3	7		
Pekerjaan				
- IbuRumah Tangga: n	12	13	$\chi^2 = 0,873$	0,646
- Swasta: n	3	5		
- PNS: n	15	12		
Paritas				
- Nullipara: n	1	2	$\chi^2 = 6,880$	0,76
- Primipara: n	1	1		
- Multipara: n	25	16		
- Grandemultipara: n	3	11		

Z= Mann Whitney test, t= t-test, χ^2 = chi square test, R= Rerata, SB= Simpang Baku, n =Jumlah, th = tahun, Bln = Bulan.

5.1.2 Kadar estradiol serum

Pada tabel 2 rerata kadar estradiol serum pada seluruh subyek 9,557 (8,536) pg/ml. Sedangkan rerata kadar estradiol serum pada kelompok non vasomotor adalah 14,160 (9,922) pg/ml, dan pada kelompok vasomotor adalah 4,953 (2,442) pg/ml. Hasil pengujian statistik menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,01$) dimana wanita menopause dengan sindroma vasomotor memiliki kadar estradiol yang lebih rendah dibanding wanita menopause tanpa sindroma vasomotor.

Tabel 2. Kadar estradiol serum pada wanita menopause dengan dan tanpa sindroma vasomotor

	Kadar estradiol serum R (SB) pg/ml	Statistik	<i>p</i>
Non Vasomotor (n = 30)	14,160 (9,922)	Z = -5,800	< 0,01*
Vasomotor (n = 30)	4,953 (2,442)		
Total	9,557 (8,536)		

Z = Mann Whitney test,

5.1.3 Hubungan karakteristik dengan kadar estradiol serum

Pada tabel 3 terdapat hubungan karakteristik yang bermakna dalam hal usia responden, usia menopause, lama menopause, habitus dan paritas terhadap kadar estradiol serum. Sedangkan usia menars, status pernikahan, pendidikan dan pekerjaan tidak menunjukkan hubungan yang bermakna.

Usia wanita menopause yang lebih tua dan lama masa menopause yang lebih lama memperlihatkan kadar estradiol serum yang lebih rendah. Sedangkan wanita menopause gemuk memiliki kadar estradiol serum lebih tinggi.

Tabel 3. Hubungan karakteristik wanita menopause dengan kadar estradiol serum

Karakteristik	Kadar estradiol serum		Statistik	p
	R (SB)	n (%)		
Usia (th)	51,40 (2,40)		R = -0,433	0,001*
Usia menars (th)	13,85 (1,21)		R = 0,219	0,093
Usia menopause (th)	49 (2,82)		R = -0,373	0,003*
Lama menopause (bln)	18,85 (4,35)		R = -0,284	0,028*
Habitus				
- Tidak gemuk		35 (58,33%)	6,043 (3,000)	Z = -3,969 < 0,01*
- Gemuk		25 (41,67%)	11,098 (11,098)	
Status pernikahan				
- Tidak nikah		1 (1,66%)	4,4 (0,000)	Z = 1,247 0,536
- Nikah		52 (86,67%)	9,998 (9,038)	
- Janda		7 (11,67%)	7,014 (2,930)	
Pendidikan				
- SD		5 (8,33%)	16,500 (15,556)	Z = 1,9000 0,594
- SLTP		17 (28,33%)	10,271 (8,939)	
- SLTA		28 (46,67%)	7,439 (2,747)	
- PT		10 (16,67%)	10,800 (12,730)	
Pekerjaan				
- Ibu Rumah Tangga		25 (41,67%)	10,112 (9,112)	Z = 0,651 0,525
- Swasta		8 (13,33%)	10,112 (7,508)	
- PNS		27 (45%)	8,878 (7,898)	
Paritas				
- Nullipara		3 (5%)	7,633 (2,811)	Z = 11,607 0,009*
- Primipara		2 (3,33%)	26,000 (22,627)	
- Multipara		41 (68,34%)	10,429 (2,231)	
- Grandemultipara		14 (23,33%)	5,064 (2,231)	

R = Uji korelasi Spearman, Z = Mann Whitney test

5.1.4 Pola hidup

Pola hidup pada seluruh responden adalah homogen. Tidak satupun yang merokok, minum alkohol, dan seluruh reponden menyatakan makanan sehari-hari disertai sayur – sayuran, tahu dan tempe serta tidur 5-6 jam sehari dan cukup istirahat.

Tabel 4. Pola hidup wanita menopause dengan dan tanpa sindroma vasomotor

Pola hidup	Kelompok	
	Non Vasomotor	Vasomotor
Makan sayur, tahu, tempe		
- Ya	30	30
- Tidak	-	-
Merokok		
- Ya	-	-
- Tidak	30	30
Minum alkohol		
- Ya	-	-
- Tidak	30	30
Tidur 5 – 6 jam + cukup istirahat		
- Ya	30	30
- Tidak	-	-

5.1.5 Sindroma vasomotor

Tabel 5 memperlihatkan 46,67 % wanita menopaouse dengan sindroma vasomotor mengeluh adanya gejala panas yang disertai nyeri kepala dan keringat banyak (malam hari) dan ini merupakan keluhan yang terbanyak pada penelitian ini; diikuti dengan keluhan gejala panas yang disertai nyeri kepala dan keringat banyak (malam hari) serta berdebar- debar (26,67%); gejala panas disertai keringat banyak (malam hari) sebanyak 20% ; 1 % mengeluh gejala panas yang disertai keringat banyak (malam hari) dan jantung berdebar ; 1 % mengeluh gejala panas yang disertai nyeri kepala dan jantung berdebar. Terlihat keluhan banyak berkeringat (malam hari) terbanyak menyertai gejala panas.

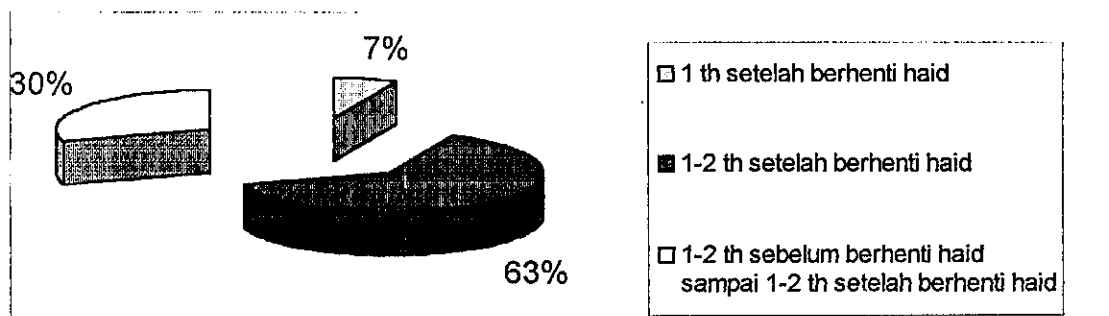
Tabel 5. Sebaran keluhan sindroma vasomotor (yang menyertai gejala panas)

Keluhan	n	%
- Keringat banyak (malam hari)	6	20%
- Keringat banyak (malam hari)+ jantung berdebar	1	3,33%
- Nyeri kepala + keringat banyak (malam hari)	14	46,67%
- Nyeri kepala + jantung berdebar	1	3,33%
- Nyeri kepala + keringat banyak (malam hari) + berdebar-debar	8	26,67%

5.1.6 Kadar estradiol serum berdasarkan lama keluhan

Lama keluhan sindroma vasomotor yang dirasakan dapat diterangkan pada gambar 5: 63% merasakan keluhan dalam 1 – 2 th setelah berhenti haid, 30 % merasakan keluhan sejak 1- 2 tahun sebelum berhenti haid sampai dengan 1 – 2 tahun setelah berhenti haid, dan 7 % merasakan keluhan dalam 1 tahun setelah berhenti haid.

Pada tabel 6 didapatkan perbedaan yang tidak bermakna antara kadar estradiol serum berdasarkan lama keluhan.



Gambar 5. Sebaran lama keluhan sindroma vasomotor

Tabel 6. Kadar estradiol serum berdasarkan lama keluhan sindroma vasomotor

Lama keluhan	Kadar estradiol serum R (SB) pg/ml	Statistik	p
1 th setelah berhenti haid	5,950 (0,212)	$\chi^2 = 2,350$	0,309
1-2 th setelah berhenti haid	5,037 (2,210)		
1-2 th sebelum berhenti haid s.d 1-2 th setelah berhenti haid	4,953 (3,191)		

χ^2 - Uji Kruskal Wallis

5.2 PEMBAHASAN

Hormon estrogen terdiri dari estron, estradiol, estriol. Estradiol mempunyai potensi estrogenik yang paling kuat dan merupakan bagian terbesar dari estrogen⁵.

Pada saat memasuki menopause terjadi penurunan konsentrasi rata-rata estradiol serum. Penurunan kadar estradiol serum ini dapat menimbulkan berbagai keluhan masa menopause, dimana keluhan sindroma vasomotor merupakan tanda dini dari kekurangan estrogen yang sering dikeluhkan. Selain karena penurunan kadar estradiol serum, pola hidup (rekreasi, tidur dan istirahat, olahraga, jenis konsumsi makanan, merokok, minum alkohol) dan karakteristik (usia menopause, usia menars, lama menopause, status pernikahan, pendidikan, habitus, paritas) merupakan faktor-faktor yang dapat menimbulkan atau memperberat keluhan vasomotor^{10,11,15-18,25-28,42,43}.

Pada penelitian ini didapatkan adanya perbedaan kadar estradiol serum yang bermakna antara wanita menopause dengan dan tanpa sindroma vasomotor.

Pada wanita menopause secara umum didapatkan rerata kadar estradiol serum 9,557 (8,536) pg/ml dengan kadar estradiol serum terendah 2 pg/ml dan tertinggi 42 pg/ml. Sedangkan rerata kadar estradiol serum pada kelompok wanita menopause dengan sindroma vasomotor 4,953 (2,442) pg/ml dengan kadar estradiol serum terendah 2 pg/ml dan tertinggi 11,8 pg/ml. Pada kelompok wanita menopause tanpa sindroma vasomotor rerata kadar estradiol serum 14,160 (9,922) pg/ml dengan kadar estradiol serum terendah 6 pg/ml dan tertinggi 42 pg/ml. Hal ini memperlihatkan bahwa kadar estradiol serum pada wanita menopause dengan sindroma vasomotor lebih rendah dibanding wanita menopause tanpa sindroma vasomotor.

Salah satu diagnosis menopause dapat ditegakkan bila kadar estradiol serum $< 20 \text{ pg/ml}$ ⁴⁰. Pada penelitian ini ditemukan adanya kadar estradiol serum $> 20 \text{ pg/ml}$ pada lima wanita menopause dengan sebaran kadar estradiol serum antara 22 pg/ml sampai dengan 42 pg/ml .

Ada empat mekanisme yang dapat meningkatkan kadar estrogen endogen yaitu^{10,11,14}:

1. Meningkatnya prekursor androgen oleh karena adanya tumor-tumor endokrin fungsional maupun nonfungsional, *liver disease*, *stress*.
2. Meningkatnya mekanisme aromatisasi oleh karena obesitas, hipertiroidisme, *liver disease*.
3. Meningkatnya secara langsung sekresi estrogen oleh karena tumor-tumor ovarium.
4. Menurunnya kadar SHBG (*Sex Hormon Binding Globulin*) yang menyebabkan peningkatan kadar estrogen bebas.

Pada penelitian ini tidak dapat mendukung ditegakkannya diagnosis menopause hanya berdasarkan nilai kadar estradiol serum saja.

Diagnosis menopause berdasarkan hormonal dapat ditegakkan bila didapatkan peningkatan kadar FSH serum $> 40 \text{ m IU/L}$ yang merupakan parameter obyektif dan petunjuk kuat untuk menegakkan diagnosis menopause^{11,26,50,51}.

Pada penelitian ini memperlihatkan pola hidup pada wanita menopause dengan dan tanpa sindroma vasomotor adalah homogen. Sedangkan karakteristik seperti usia responden, usia saat menopause, usia menars, status pernikahan, pendidikan, pekerjaan, paritas adalah sama. Hal ini sesuai dengan penelitian lainnya, yang menyatakan tidak ada hubungan antara keluhan sindroma

vasomotor dengan usia saat menopause, usia menars, lama menopause, status perkawinan, pendidikan, kelas sosial, dan paritas²⁸.

Rerata usia wanita menopause secara umum pada penelitian ini 51,40 (2,40) tahun, dengan rerata usia pada kelompok dengan sindroma vasomotor 51,73 (2,66) tahun dan rerata usia pada kelompok tanpa sindroma vasomotor 51,07 (2,13) tahun. Rerata usia menars pada wanita menopause secara umum 13,85 (1,21) tahun, dengan rerata usia menars pada kelompok dengan sindroma vasomotor 13,90 (1,32) tahun, dan rerata usia menars pada kelompok tanpa sindroma vasomotor 13,87 (1,11) tahun. Rerata usia saat menopause secara umum 49 (2,82) tahun, dengan rerata usia saat menopause pada kelompok dengan sindroma vasomotor 50,19 (2,68) tahun dan rerata usia saat menopause pada wanita tanpa sindroma vasomotor 49,67 (2,01) tahun. Hal ini tidak berbeda dengan peneliti-peneliti lain^{1-3,25,52}.

Pada penelitian ini terlihat perbedaan karakteristik lama menopause dan habitus antara wanita menopause dengan sindroma vasomotor dan tanpa sindroma vasomotor. Terlihat pada kelompok dengan sindroma vasomotor mempunyai lama menopause yang lebih lama yaitu 20,00 (3,57) bulan dibanding dengan kelompok tanpa sindroma vasomotor yaitu 17,70 (4,79) bulan. Dilaporkan 85 % dari wanita menopause akan mengalami keluhan vasomotor hingga lebih dari 1 tahun setelah berhenti masa haidnya dan 25-50 % berlanjut hingga 5 tahun atau lebih⁴⁸, sedangkan di Amerika Serikat dilaporkan 40-58 % wanita menopause mengalami gejala panas dalam 2 tahun setelah berhenti masa haidnya¹³. Terlihat juga perbedaan habitus antara wanita menopause dengan dan tanpa sindroma vasomotor, dimana wanita yang gemuk untuk sedikit mengalami sindroma

vasomotor. Hal ini disebabkan proses aromatisasi yang meningkat pada wanita gemuk, yaitu konversi sel-sel lemak perifer menjadi estron. Sumber utama estrogen masa menopause adalah endogen adrenal, terutama androstenendion yang mengalami aromatisasi oleh jaringan perifer menjadi estron yang kemudian dikonversi menjadi estradiol^{8-10, 15, 37, 41}.

Penelitian ini memperlihatkan bahwa usia tua dan menopause yang lama menyebabkan kadar estradiol rendah. Hal ini berhubungan dengan penurunan fungsi ovarium yang mengakibatkan hormon estrogen dan progesteron sangat berkurang di dalam tubuh wanita menopause dan dapat tidak terdeteksi lagi dengan semakin tua dan lamanya menopause^{2, 9, 15, 24, 38}.

Yang menarik pada penelitian ini adalah adanya hubungan lama menopause dengan rendahnya kadar estradiol serum, oleh karena peneliti telah membatasi pengambilan sampel penelitian yaitu wanita yang berhenti haid dalam 12 bulan s/d 24 bulan secara berturut-turut, hal ini dilakukan untuk mengurangi faktor perancu oleh karena semakin lama masa menopause semakin rendah kadar estradiol serum, bahkan sampai tidak terdeteksi. Sebaiknya pengambilan sampel penelitian mempunyai kesamaan dalam lama menopause. Dan hal ini merupakan salah satu keterbatasan dari peneliti, oleh karena kesulitan mendapatkan sampel penelitian yang mempunyai kesamaan dalam lama menopause dan adanya keterbatasan waktu, sehingga nilai kesalahan yang digunakan adalah 10.

Meskipun produksi estrogen endogen berubah, tetapi kadar dalam darah masih ada, hingga penurunan tidak terjadi secara mendadak, hal ini disebabkan oleh karena sumbangan estrogen berasal dari aromatisasi perifer dari androstenandion. Aromatisasi dari androstenandion dapat terjadi dalam lemak

^{5,10,15,41}. Hal ini dapat ditunjukkan pada penelitian ini dimana wanita menopause dengan habitus gemuk memiliki kadar estradiol yang lebih tinggi dibanding wanita menopause yang tidak gemuk.

Kekurangan estrogen akan berpengaruh pada sistem parasimpatis sehingga menyebabkan reaksi vasomotor berupa gejala panas, banyak berkeringat, pusing atau nyeri kepala, dan jantung berdebar-debar sampai insomnia^{11,13}. Gejala panas dikaitkan dengan vasodilatasi dan peningkatan suhu perifer antara 5-9°C tetapi temperatur sentral menurun $\pm 0,6$ °C. Gejala panas dan keluarnya keringat yang berlebihan merupakan mekanisme kompensasi untuk mengadakan sinkronisasi antara temperatur perifer dan temperatur sentral dengan menghilangkan panas perifer^{10,14,15,44,45}.

Pada penelitian ini terlihat bahwa banyak berkeringat merupakan keluhan terbanyak yang menyertai gejala panas. Sedangkan lama keluhan yang terbanyak dirasakan adalah dalam 1-2 tahun setelah berhenti masa haidnya (63%).

BAB VI.

SIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat diambil simpulan:

Kadar estradiol serum pada wanita menopause dengan sindroma vasomotor lebih rendah dibanding wanita menopause tanpa sindroma vasomotor.

Selain itu dari penelitian ini didapatkan:

1. Wanita menopause yang gemuk sedikit mengalami keluhan sindroma vasomotor oleh karena memiliki kadar estradiol serum yang lebih tinggi.
2. Wanita yang mengalami menopause lebih lama mempunyai kadar estradiol serum yang lebih rendah.
3. Banyak berkeringat adalah keluhan terbanyak yang menyertai gejala panas.

BAB VII .

SARAN

1. Pada wanita usia ≥ 45 tahun mulai mengalami keluhan sindroma vasomotor oleh karena kadar estradiol serum lebih rendah daripada yang tidak mengalami keluhan. Penurunan kadar estradiol serum dapat menyebabkan keluhan jangka pendek (keluhan vasomotor, keluhan psikologis, keluhan urogenital, keluhan kulit dan keluhan mata) maupun keluhan jangka panjang (penyakit kardiovaskuler, osteoporosis, dementia Alzheimer). Dengan demikian wanita usia ≥ 45 tahun dengan sindroma vasomotor sebaiknya memeriksakan diri untuk mendapatkan penanganan yang memadai.
2. Perlu dilakukan penelitian observasional dengan sampel yang lebih baik dengan memperhitungkan faktor perancu pada wanita menopause dengan sindroma vasomotor.

DAFTAR PUSTAKA

1. Affandi B. Masalah Kesehatan Pada Menopause. Dalam : Baziad A, Affandi B. (ed). Panduan Menopause dan Terapi Hormon Pengganti, Edisi Pertama, POGI-PERMI, Jakarta, 1997; 11-20.
2. Pramono N. Upaya Meningkatkan Kualitas Hidup Manusia . Disampaikan pada Pidato Guru Besar Bagian Obstetri dan Ginekologi FK Undip, Semarang, 5 Desember 1998.
3. Baziad A, Lazuardi S, Darmawan S. Seputar Masalah Menopause. Dalam KSERI, Proseding, Jakarta, 1995
4. Darmasetiawan, MS. Seputar Masalah Wanita Menopause di Indonesia. Departemen Obstetri dan Ginekologi RSPAD Gatot Subroto, Jakarta, 1997.
5. Jacob TZ, Baziad A. Endrokrinologi Reproduksi. KSERI, Jakarta 1996.
6. Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of Estradiol for The Treatment of Depressive Disorders in Perimenopausal Momen. Arch Gen Psychiatry, 2001 Jun; 58(6): 537-8 (<http://www.NLM.NIH.GOF>).
7. Blumberg G, Kaplan B, Rabenerson D, Goldman GA, Kitai E, Neri A. Women's Attitudes Towards Menopause and HRT. Int. Journal of Gynecology and Obstetrics, 1996; 54: 271 – 7.
8. Jappe RB. The Menopuase and Perimenopausel Period. In: Reproductive Endrocrinology. Third Edition. Philadelphia: W.B. Sounders Company, 1991; 389 – 404.
9. Rachman IA. Perubahan tubuh menjelang menopause dan gejala serta tanda yang menyertainya. Dalam : Pakasi LS (ed). Menopause Masalah dan Penanggulangannya, FK-UI, 1996; 1-19.
10. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Menopause and Postmenopausal Hormon Therapy. In: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Fifth Edition. William & Wilkins, Baltimore–USA, 1994; 5 : 583 - 650.
11. Hurd WW. Menopause. In : Berek JS (ed). Novak's Gynecology. Twelfth Edition. The William and Wilkins Company, Baltimore, 1996; 29: 981-1011.

12. Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The Menopause. Seminar. Lancet, Februari 13th, 1999 ; 353 : 571 – 80.
13. Hammond CB. Menopause and Hormone Replacement Therapy : An Overview. J. Obstet & Gynecol, 1996 ; 87 : 2 -15.
14. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Neuroendrokrinology. In: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Fifth Edition. William & Wilkins, Baltimore-USA, 1994 ; 5 :141 - 82.
15. Smith EK, Judd HL. Menopause and Postmenopause, In: DeCherney AH, Pernoll LM (ed). Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment. Eight Edition, International Edition. Prentice – Heinemann Inc., 1994; 57 : 1030 - 49.
16. Pannay N, Versi E, Savvas M. A Comparison of 25mg and 50mg Oestradiol Implants in Control of Climacteric Symptoms Following Hysterectomy and Bilateral Salpingo-oophorectomy. British J of Obstetrics and Gynecology, August 2000; 1012 – 16.
17. Mattox JH, Skulmann LP. Combined Oral Hormone Replacement Therapy Formulations. Am, J Obstet Gynecol 2001; 185: 538 – 46
18. Stafford RS, Saglam D, Causino N. Low Rates of Hormone Replacement in Visits to United States Primary Care Physicians. Am. J. Obstet Gynecol 1997; 177: 381 – 7.
19. Hope M. *What can I do about hot flashes and night sweats ?* The Foundation for Better Health Care, New York, 1997.
20. Birkhauser M. Life after The Menopause: A Demographic, Medical and Social Challenge. In : Medicographia 1999; 21: 262 – 7.
21. Ravnikor VA. Diet, Exercise and Life Style in Preparation for Menopause. In: Perimenopausal. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America, 1993; 20: 365 – 79.
22. Burger HG. The Menopause: Clinical Features and Associated Disorders. In: Medicographia 1999; 21: 219 – 22.
23. Samil R, Wanita Menjelang Usia Maturitas. Bagian Obsgin FKUI, Jakarta 1994; 2: 8 – 26.

24. Benson, Pernoll MI. The Non Reproductive Years. In: Handbook of Obstetrics and Gynecology. Tenth Edition. International Edition. McGraw-Hill Inc., 2001; 27 : 743 – 54.
25. Wirayat Iman Sf, Biben A, Krisnadi SR, Effendi JS. Peran Pola Hidup dan Riwayat Reproduksi terhadap Kejadian Sindroma Vasomotor pada Sejumlah Wanita Menopause di Bandung. Bag/SMF Obstetri dan Ginekologi FK Unpad/ RS dr. Hasan Sadikin Bandung, 1999.
26. Lubis R, Hanafiah MJ, Hutapea H. Gambaran Klinik dan Kadar FSH Serum pada Penderita Sindroma Menopause. Tesis. Bagian Obsgin FK USU/RSUP H. Adam Malik/ RSUP Dr. Pirngadi Medan, 2 Agustus 2000.
27. Doren M. Vasomotor Symptoms and Quality of Live after The Menopause and its Assessment. In: Medicographia 1999; 21: 268 – 72.
28. Greendale GA, Sowers MF. The Menopause Transition. J. Clin Endocrinol Metab. 1997; 26: 261 - 77.
29. Commentary. Mood and Menopause. British J of Obstetrics and Gynecology, January 1999; 106: 1- 4.
30. Han Kyung K, Soares JM, Haidar MA, Rodriques deLima G, Baracat EC. Benefits of Soy – Isoflavone Therapiutic Regimen on Menopausal Symptoms. Obstet Gynecol. March 2002 ; 99: 389 – 94.
31. Okolo S, Ginsburg J. The Menopause. In : Drug Therapy in Reproductive Endocrinology. Oxford University Press, New Yor, 1996; 15 : 207 - 22.
32. Greenspan FS, Bexter JD. Menopause. Dalam : Endokrinologi Dasar dan Klinik. Edisi 4, EGC, Jakarta; 2000; 598 – 601.
33. Gonzales GF, Vilena A, De La Cruz D. Age of Natural Menopause Among Women in Lima City, Peru. Int J Gynecol Obstet, 1997; 57: 69-72.
34. Fatimah-Muis, S. Pola Hidup Sehat dalam Masa Menopause. Dalam : Simposium Sehari Wanita dalam Kehamilan dan Menopause, Semarang, 11 Agustus 2001: 1 –12.
35. Sulaiman S. Wanita dalam berbagai masa kehidupan. Dalam : Wiknjosastro H (ed). Ilmu Kandungan. Edisi Kedua, Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawiroharjo, Jakarta, 1999; 5:125-28.

36. Ferni M, Jwelewicz, Warren. The Menstrual Cycle. First Edition. New York: Oxford University Press, 1993.
37. Rachman IA. Aspek endokrinologik dan gejala yang terjadi pada menopause. Bagian Obstetri dan Ginekologi FK-UI/RSCM, Jakarta, 1996.
38. Lewis V. Menopause and Climacteric. In: Clinical Manual of Gynecology. Second Edition. International Edition. Mc.Graw – Hill Inc, 1992 ; 22: 356–75.
39. Baziad A, Rachman IA, Alkaff Z. Klimakterum dan Menopause. Dalam : Endokrinologi Ginekologi. Idisi 1.KSERI, Jakarta 1993; 147 – 54.
40. Dutta DC. Puberty and Menopause. In : *Text Book Of Gynecology*. New Central Book Agency, Calcuta, 1998; 5: 48 - 5.
41. Altruus Biomedical Network 2000 – 2002. [http://www. Menopause – Treatment. Com](http://www.Menopause-Treatment.Com).
42. Pearlstein TB. Hormones and Depression: What are the facts about premenstrual Syndrome, Menopause, and HRT ? Am. J Obstet Gynecol 1995; 173: 646 – 53.
43. Bachman GA. Vasomotor Flushes in Menopausal Women. Am. J. Obstet Gynecol, 1999; 180: S312 – 6.
44. Dusitsin N. Symptoms of the menopause and their treatment. The Proceedings of the 1st Consensus Meeting on Menopause in the East Asian Region; 1997 May 26 – 30; Geneva. Geneva: Medical Forum International, 1998; 37 - 9
45. Pramono N. Penuh Percaya Diri Menghadapi Masa Menopause. Dalam : Simposium Sehari Wanita dalam Kehamilan dan Menopause, Semarang, 11 Agustus 2001: 1 –16.
46. Hanafiah MJ. Meningkatkan Kualitas Hidup Wanita Menopause. Dalam: Tala Z, dkk (ed). *Simposium Menopause*, Medan, 1997; 1 – 12.
47. O'Neill S. Menopausal Problems. *Med Progr*, 1995; 16 – 21.
48. Maheaux EJ. *The Menopausal Patient and Hormone Replacement Therapy*. Louisiana State University Medical Center Shreveport, Louisiana, 1995
49. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Obesitas. In: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Fifth Edition. William & Wilkins, Baltimore–USA, 1994 ; 5 : 651 - 66.
50. Thoneycroft IH, Gast MJ, Koulianos GT. Menopause and its Treatment. In:

Jacobs AJ (ed). *Practical Gynecology*. First Edition. Prentice – Hall International Inc, 1994; 33: 320 – 27.

51. Latorre FG, Ponce ECL, Carillo LL, Avilla MH. Age of natural menopause among Women in Mexico City. *Int J Gynecol Obstet*, 1996; 53: 159 – 66.
52. Punyahotra S, Limpaphayom K. An Asian perspective of the menopause. In : Wren BG (ed). *Progress in the Management of the Menopause*. The Parthenon Publishing Group, New York - USA, 1997; 16: 108 – 13.